
Л.И.Спивак
В.А.Райский
Б.С.Виленский
50 шт ГАЛОПЕРИДОЛ
(Haloperidol forte)
ТАБЛЕТКИ
ОСЛОЖНЕНИЯ
психо-
фармакологической
терапии

Л. И. Спив

В. А. Райский, Б. С

ОСЛОЖН

ПСИХОФАРМАКО

ТЕРАП

Л. И. СПИВАК
В. А. РАЙСКИЙ, Б. С. ВИЛЕНСКИЙ

ОСЛОЖНЕНИЯ ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ



Ленинград «Медицина»
Ленинградское отделение 1988

ББК 53.5
С 72
УДК 616.89-085-06

Рецензент: *Ю. А. Александровский,* д-р. мед. наук, проф., зам. директора по научной работе ВНИИ общей и судебной психиатрии им. Сербского МЗ СССР.

For summary see page 165.

Спивак Л. И., Райский В. А., Виленский Б. С.
С 72 Осложнения психофармакологической терапии. — Л.: Медицина, 1988. — с. 168.
ISBN 5—225—00291—9

В книге представлены механизмы побочных действий и осложнений соматического, неврологического и психического характера. Приведены данные для основных групп психофармакологических средств — нейролептиков, нормотимиков, транквилизаторов, стимуляторов и др. Освещены профилактика осложнений и экстренная помощь при отравлениях этими препаратами.

Для терапевтов, неврологов, психиатров.

С $\frac{4110000000-146}{039(01)-88}$ КБ-9-15-88 **ББК 53.5**

ISBN 5—225—00291—9

ОГЛАВЛЕНИЕ

CONTENTS

ПРЕДИСЛОВИЕ

Психофармакология — быстро развивающаяся область знания, положения которой выходят не только за пределы фармакологии, психиатрии и других разделов медицины, но и за границы патологии. Последнее относится к происходящему в настоящее время развитию нового направления — «фармакологии здорового человека». Это связано с изменениями условий труда во второй половине XX в. — интенсификацией, повышением темпа производственной деятельности, операторским профилем многих видов работ и в итоге — резким возрастанием умственного и психоэмоционального напряжения среди широких слоев населения. Перечисленные факторы способствуют дезадаптации человека в широком смысле этого слова (к условиям труда, ареалу обитания, климатическим особенностям) и, как следствие, нарушают его работоспособность. Применительно к больному человеку это отражается прежде всего на его медицинской и социальной реабилитации. Поэтому проблема психофармакологии приобрела весьма значимый социальный аспект.

При лекарственных вмешательствах в любой болезненный процесс врач руководствуется в основном синдромами и нозологией выявленного заболевания. Построение лекарственного вмешательства основано на комплексной оценке действия лекарственных и внелекарственных факторов, а также на накопленном опыте использования различных препаратов. Актуальность освещения современного состояния проблемы побочных действий и осложнений при использовании психофармакологических средств определяется двумя основными причинами. Первая — это широчайшее применение этих препаратов при различных заболеваниях — психических расстройствах, органических поражениях нервной системы, внутренних органов, в анестезиологической, хирургической, гинекологической практике, педиатрии, дерматологии, в том числе нередко в амбулаторных условиях, а также назначение некоторых препаратов с целью психопрофилактики. Вторая причина обусловлена явно недостаточным знакомством многих врачей, не занимающихся специально вопросами психофармакологии, с побочными явлениями и осложнениями, возникающими даже при достаточно обоснованном назначении психотропных средств. Кроме того, транквилизаторы, антидепрессанты и даже нейролептики часто применяют без должных показаний (вместо снотворных, анальгетиков), а в отдельных случаях — при явных противопоказаниях (в част-

ности, «мощные» нейролептики назначаются больным пожилого и старческого возраста при отчетливых симптомах декомпенсации функций сердечно-сосудистой системы; с целью купирования психомоторного возбуждения и гипотермии при коматозных состояниях неясной этиологии).

При изучении взаимодействия организма с лекарственным веществом схематически выделяются первичные, вторичные, третичные типы реакции. Первичные типы реакции обусловлены непосредственным действием лекарства. С ними тесно взаимосвязаны и взаимодействуют внелекарственные факторы — пол, возраст, конституциональные и наследственные особенности, иногда — этнические, сезонные, циклические и другие факторы. Вторичные реакции следует расценивать как «ответ» данного конкретного организма на первичную реакцию. Наконец, третичные реакции — это плацебо-эффекты.

Принципиальное значение имеет неоднозначный характер первичных и вторичных реакций. Наряду с желаемым, терапевтическим эффектом, часто возникают и нежелательные, т. е. побочные действия и осложнения. В ряде случаев они ограничивают возможность продолжать лечение, а иногда заставляют прекращать терапию и предпринимать специальные меры купирования побочных эффектов и осложнений.

Степень и выраженность побочного действия психотропных средств может значительно варьировать — от изменений биохимизма, обнаруживаемых только при лабораторных исследованиях и не сопровождающихся какими-либо субъективными ощущениями, до тяжелых, опасных для жизни осложнений.

Побочные эффекты психофармакологической терапии наблюдаются главным образом в форме легких и преходящих нарушений и в целом значительно менее выражены, чем при лечении другими группами медикаментов (например, при терапии противоопухолевыми средствами; препаратами, корригирующими эндокринные нарушения, или противосудорожными средствами). Тем не менее побочные явления и осложнения в ряде случаев затрудняют лечение, требуют постоянного врачебного внимания, вынуждают изменять схемы терапии. Совершенствование методик психофармакологической терапии, правильная оценка побочных эффектов и осложнений — один из путей индивидуализации и повышения эффективности лечения.

Серьезное внимание изучению побочных эффектов и осложнений психофармакотерапии уделено в исследованиях Г. Я. Авруцкого и сотр., Ю. А. Александровского, Р. Я. Вовина, И. Я. Гуровича, В. В. Закусова, И. П. Лапина, Р. А. Наджарова, А. Б. Смулевича, А. В. Снежневского, И. Темкова и К. Кирова,

Э. С. Флейс, Т. Я. Хвиливицкого, J. Delay и P. Deniker, H. Hippins, W. Petrilowitsch и др.

Монография о побочных влияниях и осложнениях психофармакологических средств выходит в отечественной литературе впервые. В ней сделана попытка рассмотреть проблему с позиций представителей трех основных специальностей, в сфере которых чаще всего возникают побочные явления и осложнения, — психиатрии (Л. И. Спивак), терапии (В. А. Райский) и невропатологии (Б. С. Виленский). В основу работы положены результаты многолетних исследований, проводившихся авторами в психиатрических и неврологических клиниках Ленинграда и Москвы.

Авторы будут благодарны за критические замечания, которые могут возникнуть у читателей.

ВВЕДЕНИЕ

Практически все лекарственные средства, применяемые в настоящее время, вызывают те или иные побочные эффекты и осложнения. Поэтому в понятие «спектр действия медикамента» включаются «желательное действие» и «нежелательное действие». Побочные эффекты — это явления, обусловленные прямым действием препаратов, их фармакологическими свойствами. Их возникновение может зависеть от дозы лекарственного средства и состояния организма. При уменьшении дозы или отмене препарата выраженность побочных эффектов снижается или они ликвидируются.

Характер осложнений неоднозначен. Иногда — это быстро развивающийся и резко выраженный комплекс побочных действий, достигающий степени неотложного состояния (злокачественный нейролептический синдром). В некоторых случаях осложнения представляют собой стойкие и даже прогрессирующие, не поддающиеся медикаментозной коррекции симптомы, расцениваемые на начальном этапе как побочное действие (хронический «нейролептический» паркинсонизм). Наконец, определенная категория осложнений относится к болезненным состояниям, вызванным психотропными препаратами, но реализующихся путем включения новых, дополнительных патогенетических и патофизиологических механизмов. Такие осложнения проявляются в ряде органов и систем, что обусловливает своеобразие течения, клинических признаков, а нередко также их стойкий характер после отмены препарата, вызвавшего осложнение. К данной категории осложнений относятся поражения печени, агранулоцитоз, некоторые эндокринные нарушения и др.

Побочные действия препарата, как правило, не опасны для здоровья и не представляют диагностических трудностей. Осложнения могут угрожать здоровью и даже жизни, требуют экстренной диагностики и срочных мер для их коррекции.

Однако понятия «побочное действие» и «осложнения» в значительной мере условны. Например, для психофармакологических средств основное действие — психотропное, а другие стороны действия (влияние на уровень артериального давления,

частоту сердцебиений, мышечный тонус, внимание и т. д.) — побочные. Между тем отдельные психофармакологические средства могут применяться для получения побочного действия как основного (например, использование влияния резерпина на артериальное давление). Поэтому в настоящей работе влияние психофармакологических средств на психику рассматривается как основное, а на другие органы и системы — как побочное.

В группировке побочных явлений, предложенных H. Hippius и соавт. (1964), предусмотрено следующее разделение побочных эффектов.

1. Сопутствующие явления — соматические и психические реакции, не имеющие отношения к лечебному действию, так как они не вызывают субъективных неприятных ощущений и жалоб, не регистрируются больными; выявляются только при специальных, главным образом лабораторных, методах исследования.

2. Побочные явления — признаки, не опасные для здоровья и легко диагностируемые, часто вызывающие неприятные субъективные ощущения.

3. Осложнения — явления, угрожающие здоровью, а иногда и жизни больного. Развитие осложнений авторы связывали с химическим составом препарата, дозировками, фармакокинетикой либо с индивидуальными особенностями (наследственность, пол, возраст, подверженность стрессам, нервно-психическая неустойчивость), с состоянием организма в момент терапии (различные заболевания, эндокринопатии, авитаминозы, изменения иммунной реактивности и др.).

J. Davis, J. Cole (1975) предложили обобщенную классификацию, основанную только на преимущественной фармакологической направленности действия психотропных средств.

Г. Я. Авруцкий и А. А. Недува (1981) представили одну из наиболее полных систематик побочных действий и осложнений психофармакотерапии. Она базируется на различиях патогенетических механизмов возникающих симптомов. Различаются осложнения:

1. Связанные с особенностями спектра фармакологической активности препарата (часто спектр оказывается шире необходимого в терапевтическом отношении):

а) общетоксическое действие психотропных средств (неврологические, психические, соматовегетативные нарушения);

б) нарушения, обусловленные местным раздражением (инфильтраты в местах внутримышечного введения, диспепсические расстройства при пероральном приеме).

2. Непосредственно не связанные с фармакологическим действием препарата, а обусловленные различными косвенными механизмами (гипостатическая пневмония, тромбоэмболии).

3. Аллергические реакции (дерматиты, гепатиты) и еще не достаточно изученные психические и неврологические нарушения, связанные с изменениями иммунной реактивности или индивидуально повышенной чувствительностью определенных мозговых структур к некоторым психотропным препаратам.

И. Я. Гурович (1971) предлагает выделять ранние побочные действия и осложнения (возникают в начале терапии, иногда уже в первые часы), поздние (проявляются в процессе терапии, чаще через несколько недель после ее начала), отдаленные (наступают по окончании терапии — иногда через несколько недель или месяцев).

В данной работе мы в основном придерживаемся положений, установленных Г. Я. Авруцким, А. А. Недувой (1981) и И. Я. Гуровичем (1971), ибо они достаточно четко определяют характер и период возникновения побочных действий и осложнений. Вместе с тем указанные положения, как, впрочем, и другие, не могут полностью удовлетворить клиницистов ввиду сложности и многообразия условий развития побочных действий и осложнений, недостаточной дискретности, а также неполноты, несовершенства современных знаний об основном и побочном действиях ряда психофармакологических средств.

Все побочные эффекты и осложнения можно разделить на две группы: предсказуемые (т. е. часто развивающиеся при данной терапии) и непредсказуемые. Последние обсуждаются в предлагаемой работе особенно подробно.

Рассматриваемые в работе вопросы, естественно, далеки от полной научной ясности. Так, еще недостаточно уточнены взаимоотношения клиники побочного влияния и вида нейролептика, связь величины дозы и длительности терапии с формированием побочных влияний, роль индивидуальной чувствительности, механизмы действия при возникновении побочных эффектов и осложнений.

Вместе с тем опыт показывает, что побочные эффекты в основном возникают при средних и высоких дозах препаратов. Исследование наиболее серьезного осложнения — дискинезии — установило практически одинаковые механизмы с воздействием L-ДОФА и значение дофаминового обмена. Удалось установить, что чем меньше высвобождение допамина в ответ на нейролептическое лечение, тем более выражен вызванный нейролептиками экстрапирамидный синдром (показано, что допамин, высвобождающийся в синапсах, стремится ослабить нейролептическую блокаду, и поэтому чем меньше высвобождение, тем более эффективна блокада). Существенно продвинулись знания механизмов психических расстройств в результате изучения таких психофармакологических средств, как психодизлептики.

Психофармакология увеличила эффективность профилактики и лечения психических расстройств. Прямыми следствиями ее достижений явились также активация исследований в области биологической психиатрии и решение частных проблем — разработка для целей психиатрии интенсивной реанимационной терапии, иммунологических исследований и т. п. [Спивак Л. И., Ливанов Г. А., 1975].

Сведения о купировании и терапии побочных действий и осложнений изложены в соответствующих главах. В заключительной главе охарактеризованы клинические особенности отравлений психотропными средствами и экстренная помощь при них. Основное внимание уделено мерам по детоксикации и коррекции жизненно важных функций, предпринимаемым на догоспитальном этапе, ибо их правильное проведение во многом обеспечивает эффективность специализированной помощи в токсикологических (реанимационных) отделениях.

Глава 1

НЕЙРОЛЕПТИКИ

Нейролептики — основная группа психофармакологических средств, широко применяющихся для лечения психических расстройств психотического уровня. Основное их клиническое действие — антипсихотическое и успокаивающее двигательное возбуждение. Внедрение в психиатрическую практику нейролептиков изменило динамику психозов, улучшило их исходы. Благодаря нейролептикам исчезли длительные и мучительные для больных состояния психомоторного возбуждения, появилась возможность быстрого успокоения больных и купирования острой психотической симптоматики, стали реже наблюдаться выраженные дефектные состояния различной этиологии. Все это дает основания выделять «психофармакологическую» эру в истории психиатрии, так как облик психиатрических стационаров после открытия нейролептиков стал принципиально иным.

Общепринятыми классификациями выделяется несколько отличающихся по химической структуре подгрупп нейролептиков: производные фенотиазина, тиоксантена, бутирофенона, бензепинов, бензамида, карболинов, дифенилбутилпиперидина, алкалоиды раувольфии [Авруцкий Г. Я., Недува А. А., 1981; Машковский М. Д., 1986].

К фенотиазинам относят аминазин (ларгактил, хлорпромазин), тизерцин (левомепромазин, нозинан), меллерил (сонапакс, тиоридазин), неулептил, трифтазин (стелазин, трифлуоперазин), флуфеназин (лиоген, модитен), френолон, мажептил. Первые два препарата дают отчетливый седативный эффект, у меллерила и неулептила он заметно слабее, остальные препараты имеют антипсихотическое действие, наименее выраженное у френолона, у которого преобладают активирующие и седативно-транквилизирующие свойства.

Тиоксантены характеризуются сочетанием нейролептического и тимолептического действия. К ним относятся хлорпротиксен (труксал), тиотиксен (наван).

Из бутирофенонов наиболее распространены галоперидол (халоперидол, галдол, серенас), триседил (триперидол), дроперидол, хлорфлупериодол. Эти препараты обладают выраженным антипсихотическим действием.

Производные бензепинов (лепонекс), бензамида (эглонил), карболинов (карбидин), дифенилбутилпиперидина (флушпирилен, пимозид) имеют антипсихотический эффект, характеризуются легким стимулирующим действием, хорошей переносимо-

стью, слабо выраженными побочными действиями. Некоторые из перечисленных средств обладают пролонгированным действием, что имеет известные преимущества (постепенное и равномерное поступление препарата в кровь, приемы медикаментов один раз в сутки или даже в неделю или две и т. д.). К числу наиболее распространенных относятся флуфеназин-энантат, флуфеназин-деканоат (модитен-депо, лиоген-депо), флушпирилен (флуспирилен, IMAP-7), пимозид (ОРАР-24), меллерил-ретард, пенфлуридол, хлорфлуперидол, спироперидол. Например, внутримышечные инъекции флуфеназин-энантата или флушпирилена проводятся один раз в 1...2 нед, флуфеназин-деканоата — один раз в 1...4 нед, таблетки пимозида или меллерил-ретарда принимаются 1 раз в 1...3 дня.

Большое число нейролептиков, применяющихся в клинической практике, объясняется не только различиями их антипсихотического влияния, но и избирательностью (элективностью) действия. При этом учитывается степень генерализации болезненного процесса (выражается в простоте или сложности синдромов), а также наличие позитивных или негативных психотических синдромов [Смулевич А. Б., 1983].

Так, относительно простые психопатологические синдромы, как, например, психопатический, лучше купируются неулептилом, паранойяльные — галоперидолом, ипохондрические — тераленом. Такие сложные синдромы, как аффективно-бредовые, галлюцинаторно-параноидные, кататоно-гебефренные и др., диктуют необходимость применения одного из данных препаратов: аминазин, тизерцин, стелазин, лепонекс, мажептил, галоперидол (в зависимости от упомянутых выше особенностей их действия). В случаях, когда психотические синдромы возникают на фоне негативных расстройств, требуется усложнение терапии, т. е. введение добавочного психофармакологического средства (либо сочетание психофармакологической терапии с другим биологическим методом лечения — инсулиновыми шоками, электросудорожной терапией и др.). Например, психопатоподобные состояния на этом фоне требуют назначения неулептила и стелазина или мажептила, ипохондрические синдромы — тералена с лепонексом, вербальный галлюциноз — бутирофенона с модитеном (или модитен-депо) или лепонексом.

Между химической структурой нейролептических препаратов и некоторыми общими закономерностями в характере и частоте проявлений их побочных эффектов имеется определенная связь. Например, вегетативные расстройства (гипотензия, тахикардия, сухость слизистой полости рта и др.) наиболее характерны для алифатических производных фенотиазина (особенно тизерцина и аминазина). Реже и слабее они выражены при лечении пипе-

разиновыми производными и еще менее — бутирофенонами. Производные тиоксантена часто вызывают вегетативные нарушения, близкие по характеру к аминазиновым, но менее выраженные. Аналогичная закономерность имеет место и в отношении сомнолентного эффекта, который пропорционально седативным свойствам убывает в ряду: алифатические производные фенотиазина→тиоксантены→бутирофеноны. Способность препаратов вызывать неврологические нарушения в этой последовательности, наоборот, усиливается.

ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ПОБОЧНЫХ ДЕЙСТВИЙ И ОСЛОЖНЕНИЙ

Широчайшее использование нейролептиков в психиатрии и их применение в некоторых других областях медицины основано на специальном тропизме указанных лекарств к нарушенным психическим функциям. Однако с начала 50-х годов, сразу после внедрения нейролептиков в практику, выяснилось, что они обладают общетоксическим действием, проявляющимся в ряде случаев сложной совокупностью психических, неврологических и соматовегетативных нарушений, т. е. побочными эффектами и осложнениями. На этом основании J. Delay и соавт. (1952) объединили весь комплекс фармакологических свойств нейролептиков (терапевтическое воздействие на различные острые и вялотекущие психотические проявления и возникающие экстрапирамидные и вегетативные нарушения) в единый «нейролептический» синдром.

Впоследствии этот термин сыграл определенную дезориентирующую роль в практике лечения нейролептиками [Авруцкий Г. Я. и др., 1974]. Переоценка значения побочных явлений и осложнений стала в известной мере тормозом к должному использованию нейролептиков. Но уже спустя несколько лет было доказано, что различные нейролептики («мощные» и «слабые») обладают неодинаковым психо-, нейро- и вегетотропным действием. В подавляющем большинстве случаев побочные действия и некоторые осложнения поддаются медикаментозной коррекции и не являются препятствием к продолжению лечения. Более того, неоднократно высказывалось мнение, что возникновение нерезко выраженных побочных действий является необходимым условием антипсихотического эффекта некоторых нейролептиков.

Вместе с тем обсуждение и исследование нейролептического синдрома стало определенным стимулом к изысканию и синтезу психофармакологических средств с наименее выраженным побочным действием.

Не менее важной явилась констатация полисиндромного характера побочных действий и осложнений. Этот факт повлек за собой пересмотр используемого в психиатрии метода эмпирического определения спектра фармакологической активности нейролептиков. При этом учитывалось, что под влиянием нейролептиков изменяется структура психотических проявлений основного заболевания и часто присоединяются вегетативные и экстрапирамидные симптомы. Таким образом, назрела необходимость поисков морфологического субстрата и нейрохимических механизмов, могущих объяснить столь своеобразный комплекс изменений, возникающих под влиянием нейролептиков. В 1967 г. J. Delay писал, что «клиническая психофармакология обязывает психиатра мыслить с физиологических позиций и приближает его к области невропатологии, от которой он весьма далек».

Вначале различные психопатологические синдромы, возникающие вследствие назначения нейролептиков, рассматривались преимущественно как реакции на нарушения гомеостаза и появление симптомов, свидетельствующих о дисфункции мозговых структур, относящихся к экстрапирамидной системе. К настоящему времени установлено, что все лекарства из группы нейролептиков обладают специфическим, в той или иной мере выраженным, психотическим эффектом. Р. Я. Вовин (1984) подчеркивает, что потенциальная способность нейролептиков к той или иной форме реализации своего влияния, в частности соотношения эфективности и побочных действий, зависит от множества факторов — пола, возраста, генетических особенностей и др.

Вызываемые нейролептиками психические нарушения поддаются дифференциации от обусловленных заболеванием, по поводу которого назначаются данные лекарства (см. раздел «Психические побочные действия»).

Выделение трех групп побочных действий и осложнений при лечении нейролептиками (соматовегетативные, неврологические и психические) носит в значительной мере искусственный характер. Оно основано на симптоматологической оценке возникающих клинических феноменов и приемлемо лишь с узкопрактической точки зрения — для определения степени экстренности лечебных мероприятий, а в некоторых случаях — опасности для жизни. Именно этим определяется упомянутая последовательность побочных явлений и осложнений.

Практически во всех случаях имеется весьма вариабельное сочетание в той или иной мере выраженных побочных симптомов, относящихся к трем указанным выше группам.

По мере все более широкого внедрения нейролептиков в психиатрическую практику сформировался ряд гипотез относительно «точек приложения» этих лекарств, могущих объяснить

их антипсихотическое действие. Построение таких гипотез в значительной мере основывалось на оценке характера побочных действий и осложнений; учитывался также клинический эффект «корректоров» — лекарств, купирующих экстрапирамидные симптомы, вызываемые применением нейролептиков. Кроме того, использовался феноменологический анализ динамики психопатологических проявлений в процессе лечения нейролептиками; привлекались результаты психологического обследования; учитывались изменения биоэлектрической активности мозга; проводились эксперименты на животных.

Большой объем информации, накопленный в результате многочисленных исследований, весьма неоднороден. На начальных этапах изучения проблемы основное внимание уделялось поискам морфологического субстрата, играющего роль в проявлениях специфического действия нейролептиков. С этой целью прежде всего было обращено внимание на классические исследования, проводившиеся еще в 20-е годы, в период эпидемии энцефалита Экономо. Уже тогда было доказано и впоследствии подтверждено, что морфологическим субстратом экстрапирамидных синдромов паркинсонизма является дегенерация нейронов черной субстанции и голубого пятна — структур, расположенных в среднем мозге и мосту. Исследовался вопрос — в какой мере поражение ядра базальных ганглиев (полосатое тело) влияет на возникновение характерных для паркинсонизма нарушений моторики. Однако эти данные не объясняли возникновения своеобразных изменений психики и ряда вегетативных нарушений, наблюдаемых при «медикаментозном» паркинсонизме.

На определенном этапе исследования механизмов действия нейролептиков внимание было привлечено к данным экспериментов на животных (электростимуляция, введение различных психофармакологических средств), а также к результатам стереотаксических вмешательств с целью лечения больных паркинсонизмом. В качестве основной «точки приложения» нейролептиков рассматривались неспецифические структуры мозга — лимбико-ретикулярный комплекс. Такая гипотеза основывалась на обобщении ряда морфофункциональных данных. Во-первых, было подтверждено существование тесных нейрональных связей ретикулярной формации и лимбической системы с образованиями, относящимися к экстрапирамидной системе, со структурами коры мозга (neocortex) и сегментарным аппаратом спинного мозга. Во-вторых, была уточнена характеристика симптомов, возникающих при поражениях различных уровней лимбико-ретикулярного комплекса, и установлено сходство этих симптомов с феноменами, появляющимися под влиянием экспериментального и клинического использования нейролептиков (гипотермия,

изменения пульса, артериального давления, тонуса кишечника, отчетливые сдвиги в процессе сна — бодрствования, снижение психической активности и мышечного тонуса) [Побочные действия..., 1983, и др.]. Данная гипотеза в большей мере, чем первая, объясняла психотропное и вегетотропное действие нейролептиков. Однако одни лишь обобщенные характеристики морфофункциональных структур, «ответственных» за фармакологическое воздействие лекарств рассматриваемой группы, не раскрывали механизма многообразных клинических феноменов, возникающих в процессе лечения нейролептиками, в том числе побочных явлений и осложнений.

Обнаружение терапевтической эффективности L-ДОФА при немедикаментозных формах паркинсонизма определило новое направление в изучении рассматриваемой проблемы. Основное внимание стало направляться на исследование результатов воздействия нейролептиков и других психофармакологических препаратов на медиаторные системы мозга. Считается установленным, что нейролептики обладают антидофаминергическим, адренолитическим и холинолитическим действием. Отдельные препараты отличаются неодинаковой выраженностью указанных эффектов. «Мощные» нейролептики в большей мере характеризуются холинолитическим действием, а «слабые» нейролептики с широким спектром действия преимущественно угнетают адренергические системы и блокируют дофаминергические нейроны.

Фармакологическая активность нейролептиков реализуется в двух основных медиаторных системах — дофаминергической и холинергической. Функциональное значение этих систем антагонистично — дофаминергическая система оценивается как ингибирующая, тормозящая преимущественно психомоторную активность, а холинергическая — как возбуждающая [Ansseau M. et al., 1986][1].

Общепризнано, что в норме имеет место функциональное равновесие обеих систем, что и обеспечивает стабилизацию гуморального гомеостаза, оптимальную регуляцию моторики, корковых функций, процессов сна и бодрствования. Нарушения равновесия функциональной активности указанных систем от-

---

[1] До формулировки такой точки зрения существенная роль отводилась также двум другим медиаторам из группы катехоламинов (производных тиоксантена) — норадреналину и адреналину, а также серотонину (производному триптофана). В настоящее время указанным нейромедиаторам придается дополнительное значение. Это объясняется, во-первых, тем, что в процессе метаболических превращений количество образующего дофамина значительно больше, чем остальных катехоламинов, и, во-вторых, его более высокой энергетической активностью. Кроме того, указывается на аналогию адренолитической, норадренолитической регуляции с медиаторным механизмом, осуществляемым дофамином.

личаются достаточно отчетливой полярностью клинических проявлений.

Данное положение подтверждается работами, характеризующими нейрохимические изменения, с которыми связывают некоторые психические заболевания, а также материалами, характеризующими механизм развития медикаментозного («нейролептического») паркинсонизма и эффективность противопаркинсонических препаратов.

Преобладание активности дофаминергической, а также, в определенной степени, адренергической и норадренергической систем, манифестирует преимущественно психопатологическими синдромами, в структуре которых преобладают явления возбуждения и грубой дезорганизации процессов восприятия и мышления. Угнетению, недостаточности медиаторной активности катехоламинов придается ведущее значение в развитии депрессивных состояний. Такая трактовка подтверждается, в частности, данными о действии резерпина, способствующего разрушению биогенных аминов, связанных в депо-формах, а также эффективностью ингибиторов МАО, накапливающих дофамин в синаптических структурах. Гиперактивность холинергических структур проявляется преимущественно нарушениями соматовегетативных функций [Петелин Л. С., 1975].

Установленные в настоящее время факты о нарушениях функционального равновесия дофаминергической и холинергической систем являются и основой рабочих гипотез, объясняющих механизм развития побочных явлений и осложнений при лечении нейролептиками [Вейн А. М. и др., 1981].

Удельный вес нарушений дофаминовой и холинергической систем в возникающем дисбалансе в каждом конкретном случае чрезвычайно различен. Это объясняется тремя основными причинами. Во-первых, все нейролептики обладают в той или иной степени выраженным холинолитическим действием и одновременно угнетают дофаминергическую медиацию. Во-вторых, уже до назначения нейролептиков имеют место определенные медиаторные нарушения, обусловленные психическим заболеванием. Наконец, степень «податливости», реактивности обеих медиаторных систем крайне индивидуальна. Характер нарушений медиаторного равновесия поддается, как правило, весьма ориентировочной оценке — только по преобладанию тех или иных клинических симптомов. Поэтому изменения дофаминовой и холинергической медиации могут рассматриваться как компоненты тесно взаимосвязанных и во многом еще не выясненных процессов.

Нейролептики резко угнетают активность дофамина — одного из наиболее активных нейромедиаторов, непосредственно участвующих в регуляции функционального состояния мозга, моде-

лировании эмоциональных и вегетативных реакций, а также моторики. Полифункциональность дофаминовой медиации и полиморфизм клинических симптомов при ее нарушениях основаны на комплексе морфонейрохимических и физиологических предпосылок.

Дофаминергические нейроны имеются в лимбической системе и проводящих системах (восходящих и нисходящих) на различных уровнях моста, среднего мозга, в ядрах полосатого тела, а также в ретикулярной формации. Дофаминергические нейроны располагаются и в структурах лимбической системы.

Следовательно, дофаминовая медиация обеспечивает функционирование не только образований, традиционно причисляемых к экстрапирамидной системе (голубое пятно, красное ядро, черная субстанция, скорлупа, хвостатое ядро, бледный шар), но и межъядерных связей, а главное — нейрональных систем, формирующих лимбико-ретикулярный комплекс. Приведенные данные объясняют тот факт, что как деструкция образований, находящихся под контролем дофаминовой медиации (при постэнцефалическом паркинсонизме — преимущественно голубое пятно, черная субстанция, полосатое тело), так и функциональная недостаточность дофамина (при ряде психических заболеваний) проявляется симптомами, свидетельствующими о дисфункции не только ствола, подкорковых узлов, но и других структур ЦНС, находящихся под активирующим влиянием лимбико-ретикулярного комплекса. В частности, полиморфные нарушения моторики — один из компонентов паркинсонизма — обусловлены нарушениями функции ретикуло-спинального пути, регулирующего деятельность сегментарного аппарата спинного мозга. Нарушения дофаминовой медиации в корковых структурах, имеющих отношение к психической деятельности, подтверждаются дофаминергической теорией шизофрении, согласно которой существенную роль в развитии психоза играет гиперреактивность дофаминергических систем. Данная гипотеза подкреплена как отчетливым антипсихотическим действием нейролептиков, так и частым возникновением синдрома паркинсонизма при их применении.

Весьма конструктивна точка зрения Л. С. Петелина (1973), в соответствии с которой в моделировании тех или иных нарушений моторики при паркинсонизме любой этиологии ведущее значение имеет уровень дезинтеграции нейрональных структур, а не локальный субстрат поражения. Так, при преимущественном поражении ядер и межнейрональных связей в сложной системе черная субстанция — голубое пятно — полосатое тело дезинтеграция дофаминовой медиации в других структурах реализуется в форме гипокинезии и мышечной ригидности. Угнетение

дофаминовой активности в ядрах и межнейрональных связях системы черная субстанция — наружный членик бледного шара — в наибольшей степени дезорганизует функцию перивентрикулярных ядер таламуса, ретикулярной формации и ретикулоспинального пути. Соответственно функциональному предназначению указанных структур в подобных случаях клиническая симптоматика характеризуется преимущественно нарушениями психомоторных, моторно-вегетативных корреляций, изменениями процессов сна — бодрствования.

В подавляющем большинстве случаев при назначении нейролептиков угнетение дофаминовой медиации носит обратимый характер, т. е. возникают нейрохимические сдвиги, не сопровождающиеся стойкими морфологическими изменениями в нейрональных структурах мозга. Об этом свидетельствует прежде всего уменьшение или ликвидация возникающих побочных действий после снижения дозы или отмены нейролептика. Кроме того, обратимый характер изменений дофаминового обмена подтверждается наблюдаемыми иногда явлениями «парадоксальных кинезий» — внезапным, спонтанным исчезновением на какое-то время паркинсонических симптомов.

Вместе с тем развитие злокачественного нейролептического синдрома и стойкого, выраженного, не купируемого корректорами паркинсонизма заставляют иметь в виду, что у определенной категории больных имеет место в той или иной степени выраженная дефектность морфологических структур или рецепторных механизмов, в системе которых реализуется дофаминовая медиация. Распознавание таких изменений сопряжено с серьезными трудностями. Явные симптомы органической патологии мозга или указания на ранее перенесенные заболевания головного мозга обычно интерпретируются легко. Дефекты дофаминовой медиации, не сочетающиеся с какими-либо неврологическими симптомами, не определимы существующими методами и непредсказуемы. О существовании таких дефектов можно судить лишь предположительно. M. Victor, R. Adams (1980) обращают внимание на необходимость учитывать уже имеющиеся к моменту назначения нейролептиков изменения функционального состояния дофаминергической медиации (нейрохимический субстрат психотического состояния). В этих условиях, по их мнению, препараты фенотиазинового ряда могут оказывать избыточный эффект, т. е. вызывать побочные явления, предшествующие, а иногда превосходящие по выраженности терапевтическое действие. Заслуживают внимания данные W. Verhoeven, H. Van Praag (1982) относительно того, что некоторые эндорфины обладают нейролептическими свойствами и, следовательно, в какой-то мере потенцируют действие нейролептических препа-

ратов, способствуя тем самым возникновению симптомов, определяющих побочное действие указанных лекарств.

Развитие побочных действий и осложнений может быть связано и с тем, что нейролептики, угнетая дофаминергическую медиацию, одновременно блокируют отдельные звенья адренергических и норадренергических систем, тесно связанных с процессами метаболизма дофамина.

Среди механизмов, способствующих возникновению побочных действий и осложнений, должна учитываться «денервационная гиперчувствительность» постсинаптических синапсов к дофамину [Вейн А. М. и др., 1981]. Этот феномен заключается в том, что длительное введение нейролептиков создает условия, при которых даже минимальные количества дофамина вызывают резкое усиление психической дезинтеграции и локомоторных нарушений. Наконец, типичная реакция на введение нейролептиков в форме блокады дофаминовой активности закономерно влечет за собой в той или иной степени выраженное повышение холинергической активности, вызывающее определенную категорию побочных действий.

Однако ряд факторов, касающихся роли изменений дофаминовой медиации в развитии побочных действий и осложнений при лечении нейролептиками, остается невыясненным. Прежде всего это касается вопроса о ведущем механизме — пока нет однозначных мнений о степени значимости в возникновении побочных действий таких факторов, как непосредственная блокада нейролептиками дофаминергических структур, неодинаковая гиперреактивность дофаминовых рецепторов в определенных отделах и системах мозга, соотношение антидофаминергической и холинергической активности различных нейролептиков.

Имея в виду определяющую роль дезинтеграции, дисбаланса между дофаминергической и холинергической системами в генезе побочных явлений и осложнений, вызываемых нейролептиками, необходимо кратко охарактеризовать факты, относящиеся к влиянию нейролептиков на холинергическую медиацию.

Холинергическая система, медиатором которой является ацетилхолин, в норме антагонистична дофаминергической системе, т. е. оказывает стимулирующее действие на нейрональные системы. Наиболее выраженные изменения холинергической медиации, манифестирующие клиническими симптомами, характеризующими побочное действие нейролептиков, отмечены в структурах лимбико-ретикулярного комплекса и в хвостатом теле, т. е. на тех же уровнях ЦНС, которые регулируются дофаминовой системой. Кроме того, холинергическая медиация играет определяющую роль в регуляции сегментарного аппарата спинного мозга и нейромышечных синапсов.

Следует выделить два основных момента, касающихся механизма и значения нарушений холинергической медиации в развитии побочных осложнений при лечении нейролептиками.

Во-первых, в каждом конкретном случае «заинтересованность» холинергических систем в патогенезе психических заболеваний неоднозначна и, следовательно, степень их реактивности на введение нейролептиков неодинакова.

Во-вторых, чрезвычайно важное значение придается соотношению антидофаминовой и холинолитической активности отдельных нейролептиков.

При использовании «слабых» нейролептиков — препаратов, в наибольшей мере угнетающих дофаминовое (адренергическое) звено медиации, повышение холинергической активности расценивается как непосредственное следствие возникающего дефицита дофамина. В этих условиях может возрастать как продукция ацетилхолина, так и одновременно подавляться активность антихолинэстеразы. Клиническая симптоматика при этом весьма вариабельна — от нерезко выраженных паркинсонических симптомов с преобладанием тремора до выраженной брадикардии, бронхоспазма, децентрализации системного кровообращения и судорожного синдрома. Нельзя исключить и определенной роли резко повышенной холинергической активности в развитии злокачественного нейролептического синдрома.

Некоторые сходные с аминазином препараты: например, динезин и дипразин (пипольфен), почти не влияя на дофаминергическую медиацию, обладают выраженным холинолитическим действием. На этом основании их рекомендуют назначать при явлениях паркинсонизма, вызываемых другими дериватами фенотиазина. Наконец, лепонекс, обладающий, наряду с отчетливой антидофаминергической активностью, одновременно и выраженным антихолинергическим (холинолитическим) действием, практически не вызывает побочных действий [Авруцкий Г. Я., Недува А. А., 1981].

Положение о полибиохимической основе паркинсонизма и полисистемности как характерной особенности патологии неспецифических интегративных систем мозга А. М. Вейн и соавт. (1981) использовали для разработки рабочей гипотезы относительно преобладающих механизмов некоторых побочных действий, наблюдаемых при назначении нейролептиков, — тремора, акинезии и мышечной ригидности.

Тремор, по мнению авторов, обусловлен, в первую очередь, дезинтеграцией ряда афферентных систем (мозжечково-тегментально-таламической, паллидо-таламической) на уровне таламуса. Вторично дезорганизуется функция ряда структур на супраспинальном и спинальном уровнях. В патогенезе мышечной

ригидности ведущая роль придается изменениям нейродинамики в системе связей бледного шара. Центральным блоком акинезии (брадикинезии) авторы считают гипофункцию активирующих систем мозга с вторичной дезинтеграцией внутрисистемных и межсистемных влияний на психомоторную деятельность.

Таким образом, вызываемые нейролептиками побочные эффекты и осложнения представляют собой дезинтегративный синдром. Основой дезинтеграции является нарушение нормальных функциональных взаимоотношений дофаминовой (адренергической, норадренергической) и холинергической медиации в нейрональных структурах, расположенных на разных уровнях центральной нервной системы. Исходя из этого, находит объяснение полиморфность (полисиндромность) побочных эффектов и осложнений.

В связи с этим, по нашему мнению, следует подчеркнуть условность понятия «нейролептический паркинсонизм», так как побочные эффекты и осложнения, вызываемые нейролептиками, имея определенное сходство с паркинсоническими синдромами иной этиологии, во многом отличаются от последних.

Эти отличия заключаются прежде всего в том, что побочные эффекты нейролептиков в подавляющем большинстве случаев в той или иной степени обратимы. Из этого, однако, не следует, что такие симптомы носят «функциональный» характер в том понимании этого термина, что при них не имеется повреждения морфологического субстрата. Более обосновано представление о морфонейрохимических изменениях как основе побочных явлений и осложнений. Такая трактовка с большей надежностью отвечает на вопрос — почему у одних больных нейролептики не вызывают побочного действия, а у других побочные эффекты имеют различную выраженность и стойкость, и, наконец, чем объяснить развитие необратимых побочных эффектов, а иногда тяжелых осложнений? Очевидно, выраженность и длительность обратимых побочных действий коррелируют с морфологической сохранностью нейрональных структур под влиянием лекарств-корректоров.

В отличие от этого, предшествовавшая, полностью компенсированная или нерезко выраженная дефектность нейрональных структур и (или) медиаторного обмена должна рассматриваться как серьезная предпосылка к развитию хронических побочных эффектов и тяжелых осложнений. Основой такой дефектности являются последствия ранее перенесенных органических поражений мозга (родовая травма черепа, различные нейроинфекции, хронические интоксикации, закрытые травмы черепа), а у лиц пожилого и старческого возраста — недостаточность мозгового кровообращения.

Вторым существенным отличием следует считать частое возникновение под влиянием нейролептиков сложных дискинезий (синдрома Куленкампффа—Тарнова, хореиформных, атетоидных, торсионно-дистонических), которые в значительно меньшей мере характерны для паркинсонических синдромов иной этиологии.

В-третьих, нейролептики вызывают значительно более резкие соматовегетативные нарушения, чем это наблюдается при паркинсонизме вследствие нейроинфекционных, сосудистых, токсических, травматических поражений мозга.

Наконец, в процессе лечения нейролептиками могут возникать психические изменения, обусловленные специфическим действием препаратов. Сочетаясь с проявлениями основного психотического процесса, они формируют сложные клинико-психопатологические картины. Подобных проявлений при паркинсонизме иного генеза обычно не наблюдается.

Необходимо подчеркнуть, что современные представления об основных механизмах развития побочных действий и осложнений при использовании нейролептиков способствуют выбору оптимальных форм лекарственной терапии, а в последнее время — и хирургических (стереотаксических) вмешательств, направленных на коррекцию и купирование нежелательных эффектов, вызываемых психофармакологическими средствами.

Достаточно надежная гипотеза, объясняющая механизм возникновения и купирования побочных действий нейролептиков, с нашей точки зрения, может быть сформулирована на основе современных теоретических положений, разработанных Н. П. Бехтеревой (1980, 1985), Г. Н. Крыжановским, М. Н. Алиевым (1978).

Возникающие при лечении нейролептиками побочные явления и осложнения связаны с нарушениями «жестких» и «гибких» звеньев морфофункциональных систем мозга. «Жесткими» звеньями при этом следует считать структурно-запрограммированные нейрональные образования (например, ядра экстрапирамидной системы в стволе и подкорковых узлах, тесно связанные с лимбико-ретикулярным комплексом) и наиболее устойчивые звенья медиаторных процессов в мозге. «Гибкими» звеньями, по-видимому, оказываются наиболее «хрупкие» компоненты системы, имеющие отношение к дофаминергической и ацетилхолиновой медиации.

Тесные морфонейрохимические взаимоотношения в пределах обеих систем обусловливают полифункциональность отдельных нейрональных структур и, соответственно, полиморфизм клинических симптомов, наблюдаемых при возникновении побочных действий и осложнений нейролептической терапии.

Установленная Н. П. Бехтеревой полибиохимичность большинства мозговых систем в определенной мере объясняет превалирование отдельных форм нарушений медиаторного обмена в клинической картине побочных действий нейролептиков.

Степень устойчивости или, наоборот, «хрупкости» отдельных нейрональных и рецепторных структур, реагирующих на введение в организм нейролептиков, весьма различна в каждом конкретном случае. При сохранности или высоких компенсаторных возможностях «жестких» и «гибких» звеньев морфофункциональных структур мозга назначение нейролептиков не вызывает побочных явлений и осложнений. В случаях, когда поражение «гибких» звеньев не достигает резкой степени, применение лекарств-корректоров устраняет побочные явления и осложнения, вызываемые нейролептиками. При несомненных повреждениях «жестких» звеньев (четкие клинические симптомы ранее перенесенных органических поражений мозга) побочные явления носят стойкий характер, а в ряде случаев вовсе не поддаются коррекции.

Таким образом, есть основания полагать, что нейролептики воздействуют в основном на «гибкие» системы, дезорганизация которых и лежит в основе ряда психических расстройств. В пользу такой трактовки свидетельствует ряд выявленных в последнее время фактов относительно нарушений медиации при шизофрении и депрессивных состояниях, т. е. таких психических расстройствах, которые не вызывают морфологических изменений в мозге.

И. П. Анохина (1975) выявила при шизофрении гиперактивность адренергических систем. G. Sbille, W. Christ (1978) подтвердили в экспериментах роль нарушений афферентации, обусловленных дезинтеграцией дофаминергических нейронов в системе хвостатое ядро — черная субстанция. Изменения дофаминергической медиации в хвостатом ядре и на разных уровнях активирующей восходящей системы ствола обнаружены при шизофрении [Villablanca J. et al., 1976, и др.]. Обобщая данные о корреляциях между депрессивными синдромами и паркинсонизмом, основанных на сходстве психомоторного поведения и состояния интегративных функций мозга, А. М. Вейн и соавт. (1981) полагают, что клинико-патогенетическая общность паркинсонических и депрессивных синдромов базируется на дефекте метаболизма в ряду дофамин — норадреналин с вторичными нарушениями в других звеньях медиаторно-гормональной системы организма.

Определяющее значение «гибких» систем в реализации фармакологического эффекта нейролептиков находит подтверждение и в экспериментальных данных Г. Н. Крыжановского и

М. Н. Алиева (1978). Патогенетической основой («генератором») паркинсонизма — одной из основных и наиболее частых форм побочного действия, а иногда и стойких осложнений нейролептической терапии — они считают гиперактивность структур экстрапирамидной системы, возникающую вследствие блокады дофамина. Доказательством такой трактовки явилось исчезновение паркинсонического синдрома после введения дофамина в предварительно поврежденные хвостатые ядра. Очевидно, результаты такого эксперимента (разрушение «жесткой» системы) являются доказательством как заместительного действия нейролептиков на уровне «гибких» систем, так и роли дезорганизации этих систем в возникновении побочных явлений.

Дестабилизация стойких патологических процессов, в том числе паркинсонизма, путем лечебной электростимуляции [Смирнов В. М., Бородкин Ю. С., 1979] свидетельствует о возможностях формирования артифициальных стабильных функциональных связей за счет мобилизации в первую очередь нейрохимических резервов мозга.

Приведенные даные позволяют считать, что нейрохимические перестройки, вызываемые психотропными препаратами, также в какой-то мере способствуют формированию новых функциональных связей, которые по пока не выясненным причинам не только обеспечивают нормализацию психической деятельности, но и вызывают побочные эффекты.

Естественно, каждый нейролептик имеет характерные побочные эффекты, однако для всей группы нейролептиков имеются общие проявления нежелательных влияний.

Побочные явления возникают, по данным разных авторов, у 10...40% всех больных, которым проводится терапия нейролептиками. Побочные эффекты нейролептиков имеют определенные хронотропные характеристики. Например, в раннем периоде терапии наблюдаются преимущественно функциональные вегетативные, иногда аллергические расстройства, а для длительной терапии более специфичны обменно-эндокринные.

Существуют различные классификации побочных эффектов нейролептических препаратов, основанные на времени их возникновения, особенностях фармакокинеза и клиники. Для практических целей наиболее удобно соотнесение побочных явлений с их клинической топикой.

СОМАТИЧЕСКИЕ ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Сердечно-сосудистые расстройства. *Гипотензия* может наблюдаться уже в первые часы после начала лечения малыми дозами препарата. Одновременно возникает опасность ортоста-

тического коллапса. Снижение артериального давления выражено в большей степени при парентеральном введении препаратов, при быстром повышении доз.

Риск возникновения ортостатического коллапса выше у больных пожилого возраста.

Наиболее выраженной способностью вызывать гипотензию обладают резерпин и алифатические производные фенотиазина — аминазин и тизерцин. Однако существенное снижение артериального давления (на 30—40 мм рт. ст. и более) наблюдается, по нашим данным, при пероральном приеме фенотиазинов в дозе 0,3...0,4 г и при парентеральном введении. Если же назначать аминазин и тизерцин внутрь по 0,025...0,05 г в сутки, то лишь в 60% случаев наблюдается небольшое снижение систолического давления (на 10...20 мм рт. ст., т. е. почти в пределах нормальных суточных колебаний) при относительно устойчивом диастолическом давлении.

Гипотензивный эффект резерпина широко известен. Хлорпротиксен в течение 1-й недели терапии может снижать артериальное давление вплоть до развития ортостатического коллапса (редко). Аминазин и тизерцин снижают не только системное, но и мозговое артериальное давление, в большей степени систолическое, отрицательно влияя тем самым на мозговое кровообращение. При этом мозговое давление снижается на 25...33% и больше, чем системное, что особенно нежелательно в пожилом возрасте. Остальные нейролептические препараты обладают незначительно выраженными гипотензивными свойствами. Это относится и к другим алифатическим производным фенотиазина, таким, как пропазин и терален. По нашим данным, при парентеральном введении тералена даже в тех случаях, когда возникает ортостатическое головокружение, систолическое артериальное давление снижается не более чем на 10...15 мм рт. ст., а диастолическое — на 5...10 мм рт. ст.

По данным тахоосциллографии после внутривенного вливания тералена конечное систолическое давление меняется незначительно: в единичных наблюдениях немного снижается через 30...45 мин после введения тералена и возвращается через 2 ч к исходным показателям. Среднее гемодинамическое давление снижается, только когда оно исходно повышено. Одновременно отмечается адекватное снижение периферического сопротивления. Диастолическое артериальное давление в большинстве случаев не меняется и лишь в отдельных наблюдениях снижается на 10 мм рт. ст.

Назначение тералена парентерально не отражается также на систолическом объеме, а колебания минутного объема, регистрируемые при механокардиографическом исследовании, соот-

ветствуют изменениям сердечного ритма. Показатели эластичности сосудистой стенки (скорость распространения пульсовой волны и модуль упругости) также не претерпевают существенных изменений [Райский В. А. и др., 1971]. При назначении队 тералена внутрь уровень артериального давления не меняется.

При внутримышечном введении трифтазина обнаруживается тенденция к незначительному снижению систолического артериального давления — в среднем на (10±2) мм рт. ст., иногда до 20...30 мм рт. ст. Гипотензия возникает через 30...60 мин после внутримышечного введения препарата и достигает максимума, как правило, через 1,5...2 ч. Диастолическое артериальное давление практически не меняется. Прием препарата внутрь не вызывает изменений артериального давления.

Другие пиперазиновые производные фенотиазина (френолон, мажептил, этаперазин, метеразин, модитен) также не обладают гипотензивными свойствами.

Понижение артериального давления, головокружение, иногда — ортостатический синдром могут иметь место и при терапии лепонексом (азалептин).

Эглонил (сульпирид, догматил), наоборот, может вызывать повышение артериального давления.

С целью предупреждения ортостатических коллапсов в первые дни терапии аминазином назначают постельный режим на 1,5 ч после каждого приема препарата. Подобные же рекомендации относятся и к хлорпротиксену при его назначении сразу в средних дозах (0,2...0,4 г в сутки). При лечении тизерцином и склонности к повторным коллапсам иногда целесообразен постельный режим на первые несколько дней терапии, так как со 2-й недели опасность возникновения ортостатических коллапсов уменьшается.

В некоторых случаях у ослабленных больных и у больных с лабильным и пониженным сосудистым тонусом в первые дни терапии нейролептиками, обладающими выраженными гипотензивными свойствами, можно профилактически назначить сосудистые средства (кордиамин, кофеин подкожно).

Для купирования ортостатического коллапса обычно бывает достаточно уложить больного горизонтально с возвышенным положением ног (положение Тренделенбурга) и ввести подкожно 2 мл 25% раствора кордиамина. При тяжелом коллапсе вводят мезатон, норадреналин, эфедрин парентерально, при необходимости — повторно.

Адренолитические свойства алифатических производных фенотиазина (в основном аминазина и тизерцина) и в меньшей степени хлорпротиксена могут быть причиной *тахикардии*. Из других нейролептических препаратов тахикардию вызывают ле-

понекс и, по нашим данным, тиоридазин. После назначения тиоридазина внутрь в дозах 0,025...0,05 г. (0,42...0,91 мг/кг) ритм сердечных сокращений увеличивается в среднем на (14±3) в 1 мин; максимальное учащение ритма не превышает 21 в 1 мин и наблюдается через 2 ч после приема препарата, а затем пульс становится реже, но в течение 4 ч так и не возвращается к исходному. При назначении тиоридазина в более высоких дозах (0,18...0,24 г в день) тахикардия более выражена — порядка 100...110 в 1 мин, особенно в 1-ю неделю терапии, а затем, как правило, уменьшается.

В подавляющем большинстве случаев синусовая тахикардия при лечении нейролептиками не доходит до выраженных степеней, уменьшается после первых 7...10 дней терапии и не требует назначения корректирующей терапии. При необходимости назначают валокордин и β-адреноблокаторы (обзидан — анаприлин, тразикор, корданум и т. д.), однако следует учитывать гипотензивные свойства этих препаратов и следить за артериальным давлением.

Брадикардия возникает при лечении резерпином. Умеренный отрицательный хронотропный эффект отмечается также при парентеральном введении тералена и трифтазина. По нашим данным (104 наблюдения), после внутривенного вливания тералена наиболее выраженная брадикардия регистрируется через 2...3 ч после введения препарата; урежение пульса достигает 24 в 1 мин. При внутримышечном введении тералена брадикардия менее выражена — частота сердечного ритма уменьшается на 8...10 в 1 мин. Прием тералена внутрь не вызывает брадикардии.

Брадикардическое действие трифтазина также проявляется лишь при парентеральном назначении препарата. Внутримышечное введение 0,002...0,004 г сопровождается урежением пульса в среднем на (10±2) в 1 мин. В отдельных наблюдениях пульс становится реже на 16...20 и даже 38 в 1 мин. Наиболее выраженный брадикардический эффект отмечается при внутримышечном введении невысоких доз трифтазина (0,027... 0,07 мг/кг). При более высокой дозировке может наблюдаться учащение пульса.

Терапевтической коррекции брадикардия, связанная с нейролептиками, практически никогда не требует.

Изменения ЭКГ при терапии нейролептиками, производными фенотиазина, отмечены впервые в 1964 г. T. Ban. Первоначально их связывали с тиоридазином, затем обратили внимание на то, что подобные же изменения, хотя и реже, могут наблюдаться при назначении и других нейролептиков (трифтазин, аминазин). При сравнительном исследовании изменений ЭКГ у больных,

получавших различные психотропные средства (кроме тиоридазина), и у тех, кому назначался тиоридазин, показано, что в первом случае частота их составляет 25%, а во втором — от 50% до 77%, в зависимости от дозы тиоридазина — 0,1 г или 0,2 г в сутки.

На ЭКГ отмечаются закругленность, зазубренность, выраженная деформация и инверсия зубца *T*, удлинение интервала *Q—T*, появление волны *U*, снижение сегмента *ST*. В ряде случаев изменения ЭКГ, возникающие при нейролептической терапии, сходны с теми, что наблюдаются при гипокалиемии и назначении хинидина. Прогностическая оценка этих изменений также довольно разноречива, но большинство исследователей рассматривают их как доброкачественные и не требующие отмены препарата.

Нами был проведен еженедельный электрокардиографический контроль в течение 5 нед у 45 больных, лечившихся тиоридазином. Их можно было разделить на 2 группы. В 1-й группе 19 больных ишемической болезнью сердца (ИБС) получали тиоридазин по 0,025...0,15 г в день в связи с сопутствующим невротическим синдромом. Лишь в 2 случаях (при дозах препарата 0,1 и 0,15 г в день) отмечено появление более широкого и плоского зубца *T* на ЭКГ. Через несколько дней после отмены тиоридазина форма зубца восстановилась. При ежечасном контроле в течение 4 ч после назначения 0,025...0,05 г тиоридазина преходящих изменений ЭКГ не наблюдалось, как и при месячном курсе лечения.

2-ю группу составили 26 психически больных, получавших тиоридазин в постепенно нарастающих дозах — от 0,2 г до 1,2 г в сутки. У 15 больных (58%) при лечении тиоридазином возникли изменения конечного комплекса ЭКГ или стали более выраженными бывшие ранее (до психофармакотерапии) нарушения реполяризации: уменьшалась амплитуда зубца *T*, он стал уширенным, двухфазным или слабоотрицательным; примерно в половине наблюдений отмечены появление волны *U* и замедление внутрижелудочковой проводимости, в одном случае — опущение сегмента *ST* в левых грудных отведениях. Нарушение проводимости возникало обычно в течение 1-й недели лечения при дозах препарата от 0,4 г в сутки, а в последующем, несмотря на увеличение дозы до 0,8...1,2 г в сутки, выраженность его не нарастала. В случаях, когда внутрижелудочковая проводимость была нарушена еще до назначения тиоридазина, это замедление сохранялось, но в дальнейшем не прогрессировало. Что касается изменений зубца *T*, то в наибольшей степени они были заметны на 3-й неделе терапии при дозах препарата 0,6...0,8 г в сутки, хотя небольшие нарушения реполяризации

можно было наблюдать при дозах тиоридазина 0,2...0,3 г в сутки в течение 1-й недели терапии. Существенно, что нарушения в зоне *ST—T* мало отражались на длительности реполяризации и интервала *Q—T*. Не наблюдалось случаев синдрома удлиненного интервала *Q—T*, который, как известно, опасен возникновением желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков. После приема 5 г калия хлорида изменения конечного комплекса ЭКГ заметно уменьшались. Уменьшение и даже исчезновение нарушений ЭКГ в фазе реполяризации отмечено после 12...24-часового голодания, а также после назначения β-адреноблокаторов. Это позволяет расценивать подобные изменения как функциональные; они вряд ли связаны с гипокалиемией, поскольку содержание калия в сыворотке крови больных с изменениями ЭКГ бывает нормальным.

Изменения в фазе реполяризации на ЭКГ, аналогичные указанным выше, наблюдались нами в 20% случаев при однократном парентеральном введении трифтазина (0,002...0,004 г; 0,027...0,07 мг/кг). При длительном пероральном назначении трифтазина (до 2 лет) в дозах 0,02...0,06 г в сутки нарушения конечного комплекса ЭКГ отмечались в 10% случаев. Эти нарушения как при однократном введении препарата, так и при длительной терапии были нестойкими, не сопровождались какими-либо субъективными или объективными клиническими симптомами и не коррелировали с длительностью лечения трифтазином или с дозой препарата. В нескольких случаях они ликвидировались сразу же после приема калия хлорида. В общем изменения ЭКГ при приеме трифтазина встречались в 3,5 раза реже, чем при лечении тиоридазином.

Обращает на себя внимание тот факт, что при лечении трифтазином в дозах 0,01...0,04 г в сутки по данным о 13 тыс. историй болезни за 6-летний период (в том числе больных с сопутствующей ишемической болезнью сердца) не наблюдалось осложнений кардиального характера, которые можно было бы связать с нарушениями трофических и электрофизиологических процессов в миокарде, обусловленными трифтазином [Райский В. А. и др., 1976].

Известно, что электрокардиографические изменения могут зависеть от градиента калия во внутриклеточном и внеклеточном пространстве, в частности при гипокалиемии — от его увеличения. При этом низкое содержание внутриклеточного калия может наблюдаться как при гипокалиемии, так и при нормальном содержании калия в крови вследствие нарушения его трансмембранного обмена. В экспериментальных условиях показана также важная роль внутриклеточного избытка натрия в развитии изменений миокарда. В то же время имеются данные о вли-

янии нейролептиков фенотиазинового ряда на трансмембранный обмен калия и натрия, в частности в клетках миокарда. Фенотиазины тормозят работу калий-натриевого насоса, блокируя активный выход натрия из клетки, и влияют на проницаемость мембраны для калия. Представляют интерес и данные о конкурентном характере взаимодействия фенотиазинов с кальцием: подавление ими транспорта кальция в клетку во время деполяризации ее мембраны и воздействие на внутриклеточное депо кальция.

Указанные факты свидетельствуют о том, что нарушения ЭКГ, возникающие под влиянием тиоридазина и трифтазина, являются функциональными и, возможно, связанными с обратимыми нарушениями внутри- и внеклеточного электролитного баланса.

Несколько иной характер, по нашим данным, носят изменения ЭКГ и фаз сердечной систолы на фоне терапии тераленом. После внутривенного вливания терален отмечаются изменения амплитуды и конфигурации зубцов *P* и *T*, а также смещение сегмента *ST*. При этом у соматически здоровых лиц после назначения терален отмечается некоторое повышение биоэлектрической активности миокарда в виде увеличения положительных зубцов *T* и амплитуды зубцов *P*. У людей с гипертонической болезнью и ИБС на ЭКГ после введения 0,025 г терален парентерально снижается амплитуда положительных зубцов *T* в стандартных и грудных отведениях, появляется двухфазность зубцов *T*, углубляются отрицательные зубцы *T* и снижается сегмент *ST*.

При синхронной записи ЭКГ, фонокардиограммы и сфигмограммы сонной артерии показано, что после внутривенного вливания терален удлиняется период напряжения за счет изометрического сокращения миокарда, уменьшаются механический коэффициент и внутрисистолический показатель, повышается индекс напряжения сердечной мышцы. Эти изменения, свидетельствующие об определенной функциональной перестройке сердечной деятельности в плане уменьшения сократительной активности миокарда, выражены нерезко и наблюдаются в большей степени через 2...3 ч после введения препарата.

При динамическом обследовании психически больных с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ИБС, атеросклеротический кардиосклероз) на фоне терапии тераленом парентерально (внутримышечно) нами в 40...50% случаев были зарегистрированы уплощение и инверсия зубцов *T*, смещение сегмента *ST* ниже изоэлектрической линии, появление эктопического ритма (суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолии), замедление внутрижелудочковой проводимо-

сти. Подобные изменения встречаются чаще в пожилом возрасте и не зависят от дозы препарата.

Таким образом, следует соблюдать известную осторожность при использовании тералена у больных с сердечно-сосудистой патологией и у пациентов старше 60 лет. Парентеральный способ введения препарата в этих случаях оправдан только при наличии соответствующих показаний, под клиническим и электрокардиографическим контролем.

Другие нейролептические препараты не обладают заметным влиянием на электрофизиологические процессы в миокарде.

Нарушения системы дыхания. В начале терапии алифатическими производными фенотиазина, реже — другими фенотиазиновыми нейролептиками наблюдается затруднение носового дыхания вследствие набухания слизистой оболочки носа. Обычно этот побочный эффект терапии исчезает к концу 1-й недели лечения и не требует дополнительной медикаментозной коррекции. При необходимости можно назначить закапывание в нос 2...3% раствора эфедрина, санорина, галазолина, нафтизина.

При лечении аминазином ослабленных больных, длительно находящихся на постельном режиме, возможно развитие гипостатической пневмонии. Описаны случаи аспирационных пневмоний, возникновение которых связывают с подавлением аминазином кашлевого рефлекса.

Лечение воспалительных процессов верхних дыхательных путей и легких проводится по обычным принципам терапии этих заболеваний.

Аминазин может вызывать **синдром системной красной волчанки,** клинически сходный со спонтанной красной волчанкой. Помимо патогномоничных кожных и суставных поражений, клинические симптомы лекарственной красной волчанки могут проявляться в виде легочных инфильтративных поражений и плевритов. Иногда наблюдается только малый легочный синдром с одышкой, подъемом диафрагмы, нарушением жизненной емкости легких. Лекарственную системную волчанку, вызванную аминазином, относят к побочным реакциям непредвидимого характера, обусловленным фармакологическими свойствами препарата и зависящим от его дозы (возникают при больших дозах).

После отмены аминазина клинические проявления волчанки постепено ликвидируются, из крови исчезают специфические антитела. Целесообразно, невзирая на спонтанное улучшение, назначать кортикостероидную терапию.

Следует подчеркнуть, что легочные осложнения и особенно синдром лекарственной системной красной волчанки возникают

при нейролептической терапии редко и описаны практически только при назначении аминазина в высоких дозах.

Желудочно-кишечный тракт. *Сухость слизистой оболочки полости рта,* связанная с подавлением секреции слюнных желез вследствие антихолинергического эффекта нейролептиков (особенно алифатического ряда), характерна для первых дней терапии. Она обычно сочетается с явлениями гиповитаминоза. Отмечаются сухой, обложенный или малиновый (в тяжелых случаях — изъязвленный) язык, запекшиеся губы, трещины слизистой в углах рта, изменение вкусовых ощущений, снижение аппетита, иногда отказ от еды. Рекомендуются назначение внутрь или парентерально витаминов B_1, C, PP, обработка полости рта содовым раствором, каротолином, маслом шиповника и облепихи.

При назначении резерпина иногда снижается аппетит, появляются *тошнота, боль в животе,* в отдельных случаях — *рвота и диарея.* Описаны случаи желудочных кровотечений и перфорации язвы желудка.

Жалобы на *снижение аппетита,* изменение и потерю вкусовых ощущений, жжение в подложечной области нередко имеют место при лечении аминазином в связи с тем, что аминазин понижает желудочную секрецию и оказывает раздражающее действие на слизистую оболочку желудка. Для терапии аминазином характерна также склонность к запорам.

С целью профилактики указанных расстройств аминазин и резерпин назначают внутрь после еды, а аминазин к тому же рекомендуется запивать небольшой порцией молока (30 г). В тех случаях, когда диспепсические явления принимают стойкий характер, можно назначить для уменьшения тошноты и боли в животе анестезин (0,25...0,5 г 3 раза), экстракт белладонны (0,015 г 3 раза), атропин (по 7 или 8 капель 0,1% раствора внутрь или 0,5...1 мл подкожно), платифиллин (1...2 мл подкожно). Назначение гелей (алмагель, фосфалугель) нежелательно, так как аминазин может адсорбироваться на них и всасывание затрудняется. Сильная боль в животе, рвота, диарея являются показаниями для отмены препарата или перехода на парентеральный способ введения. Учитывая склонность больных к запорам, при лечении аминазином необходимо постоянно следить за регулярностью стула (назначение слабительных, растительного и вазелинового масла 1 столовую ложку натощак, глицериновые свечи, бисакодил, клизмы).

Одним из тяжелых, но крайне редких осложнений нейролептической терапии является *паралитическая кишечная непроходимость.* Предрасполагающими факторами к ее развитию служат мегадолихоколон, длительная терапия, гипокалиемия. Риск

возникновения осложнения повышается при сочетании нейролептиков с трициклическими антидепрессантами. Симптомами кишечной непроходимости являются сильная схваткообразная боль в животе, рвота, задержка стула и газов, вздутие, иногда асимметрия живота, который остается безболезненным и ненапряженным, интоксикация. Больной при этом должен быть срочно госпитализирован в хирургическое отделение. До госпитализации можно назначить холинергические средства (карбахолин, эзерин, прозерин), сифонную клизму.

Поражение печени является одним из серьезных осложнений психофармакотерапии нейролептическими средствами и связано в основном с назначением фенотиазиновых производных, прежде всего — аминазина. По данным разных авторов, относящимся к периоду с 1954 по 1964 г., частота желтухи при лечении аминазином составляла 0,5...1%. За первые 10 лет широкого применения аминазина было описано несколько тысяч случаев желтухи. В дальнейшем фенотиазиновые гепатиты стали наблюдаться реже. С 1969 по 1982 г. в администрацию по контролю за пищевыми и лекарственными продуктами США поступило лишь 542 сообщения, в которых высказывалось предположение о гепатотоксичности фенотиазиновых препаратов [Jones J. et al., 1983]. Уменьшение частоты подобных осложнений можно объяснить как менее широким использованием аминазина, так и явлениями гипосенсибилизации.

Пиперазиновые и пиперидиновые производные фенотиазина гораздо реже вызывают печеночную патологию, хотя известны случаи гепатитов при лечении трифтазином (стелазином), мажептилом, метеразином, модитеном и др.

По мнению большинства исследователей, гепатиты вызваны изменениями аллергического характера в желчных канальцах, приводящими к закупорке внутрипеченочных желчных ходов. В результате нарушения оттока желчи в канальцах образуются желчные тромбы, откладываются желчные пигменты в печеночных клетках, звездчатых ретикулоэндотелиоцитах. Разрывы мелких желчных канальцев приводят к некрозу печеночных клеток из-за токсического действия желчи. Наряду с благоприятно протекающим поражением печени холестатического типа очень редко наблюдаются фенотиазиновые гепатиты паренхиматозного характера с тяжелым течением и серьезным прогнозом.

Осложнение возникает независимо от дозы препарата обычно на 1...5-й неделе лечения, однако может наблюдаться и через несколько месяцев после начала терапии и даже через некоторое время после отмены препарата. Клинически, помимо желтухи, отмечаются недомогание, анорексия, лихорадка, боль в жи-

3 Зак. 1133

воте, ахоличный стул, темная моча («цвета пива»), зуд кожи, эозинофилия и лейкопения (при лихорадке — чаще лейкоцитоз). Изредка наблюдается пятнисто-папулезная сыпь различной интенсивности. Печень обычно нормальных размеров или несколько увеличена. Лихорадка и сыпь могут сохраняться в течение первых 2 нед желтушного периода в противоположность вирусному гепатиту, где с началом желтухи нормализуется температура. Интенсивность билирубинемии колеблется от транзиторной до 500 мкмоль/л. Холестатический характер желтухи подтверждается холестеринемией при нормальных осадочных пробах (тимоловая, сулемовая, формоловая) и повышением щелочной фосфатазы. Активность сывороточных трансаминаз повышена умеренно. Средняя длительность желтухи 2...3 нед, однако описаны случаи затяжного течения (до 3 лет) с выздоровлением. Даже если желтуха длится месяцами, асцит и телеангиэктазии обычно отсутствуют. Случаи билиарного цирроза редки. Показатели активности щелочной фосфатазы и лейцинаминопептидазы остаются увеличенными долгое время после ликвидации желтухи.

Иногда поражение печени протекает клинически бессимптомно и проявляется лишь в сдвигах биохимических показателей [Bauer D., Gaertner H., 1983]. Изменения одного или нескольких показателей функции печени отмечены не только при лечении нейролептиками из группы фенотиазина, но и на терапии галоперидолом, лепонексом.

Дифференциальный диагноз фенотиазинового гепатита с вирусным довольно затруднителен. Помогает детальный клинический анализ заболевания с учетом эпидемиологических факторов, времени начала терапии и возникновения желтухи, регресса клинической симптоматики после отмены препарата, рецидива после повторного введения лекарства, результатов параклинического обследования.

Отсутствие контактов с больными желтухой, возникновение заболевания в первые дни терапии нейролептиком, быстрое снижение билирубинемии после отмены препарата свидетельствуют о медикаментозном гепатите. По данным А. Ф. Блюгера и соавт. (1972), при поражении печени психофармакологическими препаратами кожный зуд предшествует наступлению желтухи в 4,5 раза чаще, чем при болезни Боткина; артралгии встречаются в 3 раза чаще. В то же время анорексия и тошнота отмечаются при вирусном гепатите с гораздо бо́льшим постоянством и выражены в большей степени, чем при медикаментозных поражениях печени. Повышение температуры в преджелтушном периоде также более характерно для болезни Боткина. Вообще преджелтушный период при медикаментозном поражении печени

более короткий, чем при болезни Боткина. Для дифференциального диагноза имеет значение характер проявления некоторых симптомов. Так, при вирусном гепатите больные жалуются не столько на боль в животе, сколько на чувство дискомфорта, давления, распирания в правом подреберье и эпигастральной области. При поражении печени психофармакологического генеза боль чаще носит приступообразный или опоясывающий характер. Боль иногда достигает такой интенсивности, что в стационарных условиях назначают срочный осмотр хирурга, а при лечении в домашних условиях — вызывают скорую помощь.

Для дифференциального диагноза может иметь значение и степень изменений некоторых лабораторных показателей. Так, при вирусном гепатите чаще, чем при медикаментозном, отмечаются высокая активность аланинаминотрансферазы (выше 200 ед.), положительные реакции Кумбса и выявляется HB_sAg; в то же время более высокая активность щелочной фосфатазы, высокое содержание β-липопротеидов, лейкопения и эозинофилия характерны для поражения нейролептиками.

Несмотря на хороший прогноз фенотиазиновой желтухи, никогда нельзя предвидеть заранее дальнейший характер течения болезни даже при спокойном начале гепатита без выраженной желтухи и общих симптомов. За несколько дней состояние больного может резко ухудшиться, а в клинической картине могут появиться признаки паренхиматозного поражения печени.

Отмена препарата при появлении симптомов печеночной патологии должна быть обязательной. Больному назначают диету № 5, витаминотерапию (B_1, B_2, B_6, PP, C), антигистаминные препараты (димедрол, супрастин внутрь или внутримышечно). Обычно этих мероприятий бывает достаточно при благоприятном течении гепатита. При тяжелом течении болезни назначают кокарбоксилазу, стероидные гормоны, глюкозу внутривенно.

Вопрос о возможности лечения нейролептиками больных, которые в прошлом перенесли гепатит как осложнение нейролептической терапии, решается индивидуально. Следует иметь в виду возможность повторного осложнения при назначении того же препарата. Наряду с этим имеется достаточное количество примеров того, что повторное назначение нейролептика, вызвавшего ранее гепатит, не сопровождается в дальнейшем рецидивом печеночной патологии. Наиболее оправданным, по нашему мнению, является назначение после нейролептического гепатита препаратов из других химических групп, предпочтительно из группы бутирофенонов, пиперазиновых производных фенотиазина, лепонекса и др., обладающих слабой гепатотропностью. Однако при клинической необходимости можно назначить через несколько месяцев после выздоровления от гепатита и препарат,

с которым связывали развитие осложнения. При этом лечение можно производить только под тщательным терапевтическим и лабораторным контролем.

Редким осложнением, встречающимся преимущественно при назначении аминазина, является **нарушение мочеиспускания,** обусловленное спазмом сфинктера и атонией мочевого пузыря. Рекомендуются грелка на мочевой пузырь, прозерин, ацеклидин, при необходимости — катетеризация мочевого пузыря.

Нарушения в системе гемокоагуляции и кроветворения. На систему свертывания крови из нейролептических препаратов, по-видимому, влияет только аминазин. Однако мнения относительно характера возможных изменений весьма противоречивы.

Уменьшение агрегационных свойств тромбоцитов под влиянием аминазина было подтверждено рядом исследователей. После внутривенной инфузии аминазина или внутримышечного его введения отмечено снижение склеиваемости тромбоцитов на 40%. При тромбоэластографии были зарегистрированы структурные изменения кровяного сгустка.

Что касается влияния на общее содержание тромбоцитов, то, в отличие от данных Б. О. Безносикова и И. И. Ильина (1966), S. Haragus и соавт. (1975) после введения аминазина наблюдали уменьшение количества тромбоцитов на 14%. Представляют интерес также данные R. Holt (1984), который исследовал содержание в крови тромбоцитов у 316 психически больных, длительно (1,5 и 1,8 года) лечившихся аминазином и модитеном-депо. Контрольной группой служили больные, леченные галоперидолом и не получавшие никакой лекарственной терапии. В основной группе (на фоне лечения аминазином и модитеном) достоверно чаще регистрировались низкие цифры тромбоцитов ($150...170 \cdot 10^9$/л), а также проявилась тенденция (недостоверная) к тромбоцитопении (ниже $150 \cdot 10^9$/л). У больных, леченных аминазином и модитеном, установили достоверное снижение количества тромбоцитов по сравнению с их значениями до лечения (в отличие от группы больных, леченных галоперидолом). В общем количестве других форменных элементов крови изменений не было отмечено. Автор полагает, что вероятным механизмом побочной реакции является не угнетение продукции тромбоцитов, а их повышенный распад.

В отличие от противоречивых данных специальных исследований, клинический опыт довольно однозначно свидетельствует о том, что аминазин практически не влияет на гемокоагуляцию. Единичные описания тромбоэмболических осложнений, возникавших во время аминазинотерапии, трудно расценить в качестве побочных эффектов препарата, так как речь шла о больных пожилого возраста, страдавших гипертонической болезнью,

атеросклеротическим поражением сосудов конечностей, ишемической болезнью сердца.

Многие нейролептические препараты относятся к так называемым «факультативным» цитопеническим средствам, т. е. способным вызывать непостоянную цитопению.

Возникновение лекарственного агранулоцитоза может быть связано с двумя механизмами развития. При иммуноаллергическом механизме образуются антитела к препарату и происходит лизис лейкоцитов при фиксировании на их поверхности комплекса антиген — антитело. Другой причиной агранулоцитоза может быть первичное токсическое действие лекарственного вещества на костный мозг с угнетением пролиферации молодых клеток гранулоцитарного ростка. Полной ясности в отношении механизмов цитопенических реакций, возникающих при нейролептической терапии, в настоящее время нет. Большинство исследователей полагают ответственными за агранулоцитарные свойства фенотиазинов токсические механизмы [Heimpel H., 1982; Vovan A. et al., 1984]. В значительной степени эта точка зрения подкрепляется тем, что при фенотиазиновых агранулоцитозах антитела к препаратам определяются непостоянно. Токсическое воздействие аминазина на клетки крови подтверждено и в эксперименте. При инкубации суспензии эритроцитов и лейкоцитов с аминазином P. Ruuti, S. Collan (1972) обнаружили отсутствие псевдопод у гранулоцитов и вогнутости у эритроцитов, появление в клетках вакуолей, инвагинацию клеточных мембран эритроцитов, многочисленные разрывы лейкоцитов, разъединение ядер нейтрофилов, нарушение ядерных мембран. В известной мере в пользу токсического механизма описанных изменений свидетельствует поражение не только лейкоцитарного и эритроцитарного ростка, но и отмеченное выше уменьшение числа тромбоцитов.

Около половины описаний агранулоцитоза относится к больным, леченным аминазином. Среди других нейролептических средств опасность развития цитопении выше у промазина (пропазин), лепонекса и тиоридазина. При терапии этими препаратами цитопенические реакции возникают, по различным данным, в 0,05...0,1% случаев. Другие нейролептики — этаперазин, тизерцин, трифтазин, метаразин, хлорпротиксен, галоперидол — вызывают лейкопению и агранулоцитоз заметно реже.

Степень подавления гранулоцитарного ростка может быть различной — от умеренной лейкопении до выраженного агранулоцитоза. Агранулоцитоз возникает у женщин среднего и пожилого возраста в течение первых 2 мес лечения, хотя известны случаи его развития после многомесячной и многолетней тера-

пии. Смертность достигает 30...65%. Иногда агранулоцитарная реакция сочетается с тяжелыми поражениями печени.

Учитывая тяжесть осложнения и его опасность для жизни больных, многие исследователи полагают целесообразным ряд мероприятий профилактического характера при терапии препаратами с относительно высоким риском агранулоцитоза.

Рекомендуется раз в 2 нед проводить контроль за содержанием лейкоцитов, особенно при множественной фармакотерапии с использованием нестероидных анальгетиков. Если у больного, находящегося на нейролептической терапии (аминазин, тиоридазин, лепонекс), возникло заболевание, сопровождающееся лихорадкой, то контроль за лейкоцитами следует проводить еженедельно, чтобы не пропустить начало агранулоцитоза. При появлении признаков лейкопении следует отменить все медикаменты, кроме тех, которые используются по жизненным показаниям.

При умеренно выраженной лейкопении и удовлетворительном состоянии больного после отмены нейролептиков количество лейкоцитов восстанавливается за 1...2 нед. Дальнейшая психофармакотерапия должна проводиться нейролептиками, безопасными в отношении цитопении.

Лечение лекарственного агранулоцитоза, помимо обязательной отмены нейролептика, включает кортикостероиды, переливания крови, лейкоцитной и, при необходимости, тромбоцитной массы, витаминотерапию (группа B, PP) антибиотики.

В крайне редких случаях при нейролептической терапии возникают эозинофилия и гемолитическая анемия [Van Der Weyden M. et al., 1985].

Обменно-эндокринные расстройства. В ряде исследований приводятся данные о влиянии нейролептиков на *углеводный обмен.* В большей степени это относится к хлорзамещенным фенотиазинам (аминазин, метеразин, этаперазин). Гипергликемический эффект нейролептиков объясняют их угнетающим влиянием на секрецию инсулина. В клинических условиях диабетогенное действие нейролептиков отмечается при их длительном назначении, в течение нескольких лет. Предрасполагающими факторами являются диабет в семейном анамнезе, алкоголизм, сосудистые расстройства. Нельзя не учитывать и того известного факта, что у больных шизофренией, маниакально-депрессивным психозом и инволюционными психозами может нарушаться углеводный обмен. Постоянная гипергликемия встречается редко, признаки диабета мало выражены, он легче поддается терапии, чем у лиц, не страдающих психическими заболеваниями. В большинстве случаев после прекращения нейролептической терапии

симптомы диабета исчезают; реже они могут сохраняться в течение месяцев и даже лет.

Нарушение *жирового обмена* и увеличение массы тела также наблюдаются при длительной нейролептической терапии и связаны, по-видимому, с гипоталамическими расстройствами. Довольно характерны для нейролептического ожирения полосы растяжения в низу живота и особенно на бедрах. Чаще, чем при лечении другими нейролептиками, ожирение наблюдается у больных шизофренией, длительно принимающих аминазин, трифтазин, галоперидол. Для коррекции этого побочного эффекта назначают адипозин и малокалорийную диету.

Изредка при нейролептической терапии имеют место нарушения *водного обмена,* проявляющиеся пастозностью и отеками в области лица, голеностопных суставов и стоп. Задержку жидкости связывают с нарушением продукции антидиуретического гормона.

Дисгормональные расстройства. Нейролептики тормозят выработку гормона роста, секреция которого стимулируется дофамином, повышают уровень пролактина в крови. У женщин на фоне нейролептической терапии могут появиться усиление либидо, дисменорея, аменорея. Описаны случаи самопроизвольных абортов. Кроме того, иногда наблюдается галакторея (обычно при лечении пиперазиновыми производными фенотиазина) как у женщин молодого возраста, так и в климактерическом периоде.

Чаще эти изменения появляются при назначении фенотиазина, однако могут наблюдаться при лечении галоперидолом, эглонилом и другими препаратами, а также при комбинации нейролептиков пролонгированного действия (модитен-депо) с трициклическими антидепрессантами (амитриптилин).

У мужчин отмечают гинекомастию, иногда сопровождающуюся галактореей.

По некоторым данным, нейролептики фенотиазинового ряда при длительном назначении могут способствовать развитию гипотиреоза.

Нейролептики могут вызывать *аллергические реакции,* а также дерматологические расстройства и нарушения со стороны органа зрения.

Аллергические реакции развиваются у 0,1...0,5% больных, лечащихся нейролептиками (чаще — фенотиазином, хлорпромазином, тиоридазином, мепазином, промазином, флуфеназином, реже — галоперидолом), длятся 1...4 нед. Начинаются гриппоподобным состоянием: головной болью, рвотой, повышением температуры тела, болями в желудке, поносом. В дальнейшем —

постепенное сглаживание симптоматики, но может развиваться токсическое поражение печени с характерной желтухой.

Пигментные нарушения при терапии фенотиазиновыми производными впервые были описаны в начале 60-х годов сначала в виде пигментации кожи, затем — пигментных отложений в глазных тканях и сочетанные пигментации, обозначенные как кожно-глазной синдром. В развитии пигментации несомненна роль фотосенсибилизации.

Невзирая на различную оценку роли шизофренического процесса в меланогенезе, важнейшее значение фенотиазиновой терапии в появлении повышенной пигментации считается несомненным.

Цепочка синтеза меланина характеризуется следующей последовательностью: фенилалалин → тирозин → ДОФА → дофахинон → дофахром → 5,6-диоксиндол → 5,6-диокси-N-метилиндол → меланин. В образовании меланина важную роль играет тирозиназа (фермент, содержащий медь). В процесе образования меланина участвует также ряд факторов, усиливающих или ослабляющих пигментообразование. К первым («затемняющим») относятся α- и β-меланоцитостимулирующие гормоны, андрогены и эстрогены. К «просветляющим» факторам принадлежат адреналин, норадреналин и особенно мелатонин. Усиление пигментации является следствием активации действия первых или ослабления действия вторых факторов.

Клинически при фенотиазиновом меланозе наблюдаются различные цветовые оттенки кожных покровов: розовый, розовато-фиолетовый или голубоватый, голубовато-коричневый и, наконец, темно-коричневый. Наиболее характерными считаются аспидно-синий и коричневый цвета.

Точечные отложения пигмента могут возникать в хрусталике, радужной оболочке, в склере, а также на конъюнктиве. Их обнаруживают при освещении щелевой лампой. В очень редких случаях, когда пигментация значительна и распространена, она отчетливо видна без специального освещения глаза. Изменение окраски хрусталика не влияет на зрение и зависит от продолжительности пребывания на солнце. Описаны единичные случаи значительной пигментации роговицы в сочетании с образованием катаракты.

В результате длительной терапии пигментные включения могут распространяться не только на кожные покровы и глаза. При патоморфологическом исследовании скопления пигмента обнаруживали в легких, сердце, печени, почках, надпочечниках, яичниках и в желудочно-кишечном тракте.

В общем, оценивая частоту пигментных нарушений при нейролептической терапии, следует отметить, что, будучи связан-

ными с длительным назначением высоких доз аминазина, они и раньше встречались нечасто, а в последнее время в связи с более редким проведением аминазинотерапии вообще, а длительной в особенности, эти осложнения крайне редки.

Методы купирования гиперпигментации базируются на особенностях синтеза и метаболизма меланина. Один из способов терапии основан на блокаде выработки меланина с помощью веществ, которые связывают медь и, таким образом, могут инактивировать тирозиназу (например, D-пеницилламин). При другом способе предлагалось использовать усиление продукции мелатонина при ограничении пребывания больного в темноте.

Другие изменения кожи при нейролептической терапии довольно редки. Они могут проявляться полиморфными петехиями, макулезными и макулезно-папулезными высыпаниями, иногда сходными со скарлатинозной и коревой сыпью. Чаще высыпания располагаются на открытых участках тела (кисти рук, лицо, шея), но могут возникать и на ногах, туловище. Нередко высыпания сопровождаются зудом, отечностью кожи, повышением температуры, эозинофилией в крови. Описаны случаи генерализованной эритемы с зудом и петехиальной сыпью. Нередко дерматит сопровождается отеком Квинке. В более поздних стадиях лечения (на 2...3-м месяце) возможны «отставленные эффекты» — появление изменения окраски кожи на местах, открытых солнцу (особенно на лице), от светло-синих до металлически-синих. Профилактика дерматологических расстройств — избегать солнечного облучения.

Отмена препарата и назначение десенсибилизирующей терапии в течение 7...10 дней купируют эти побочные эффекты.

У медицинского персонала, связанного с раздачей нейролептиков, возможно развитие *контактного дерматита,* часто протекающего по типу хронической экземы и обостряющегося при повторном контакте с нейролептиком, под действием воды, при солнечном облучении. Однако в основном эти случаи наблюдались в тот период, когда нейролептики (в частности, аминазин) выпускались не в виде дражированных таблеток, а в порошке.

Гораздо более тяжелым, но также редким осложнением является токсико-аллергическая реакция в виде *буллезного дерматита.* Чаще буллезный дерматит возникает при аминазинотерапии, но может наблюдаться при лечении другими нейролептическими препаратами. Возможны два клинических варианта: с относительно благоприятным и тяжелым, опасным для жизни течением.

В первом случае обычно в области стоп появляются пузыри величиной от горошины до грецкого ореха и более, с опалесцирующим содержимым, которые не обнаруживают тенденции к

распространению, сохраняют свою оболочку или лопаются и вскоре подсыхают. Иногда отмечается кратковременное повышение температуры без ухудшения общего состояния больных. После некоторого перерыва в этих случаях возможно продолжение лечения. Подобный вариант буллезного дерматита встречается при лечении аминазином, пиперазиновыми производными фенотиазина, галоперидолом.

При втором варианте появление пузырей с венчиком яркой гиперемии вокруг отмечается в пояснично-крестцовой области, на пятках, локтях, сопровождается высокой температурой, быстро утяжеляющимся общим состоянием. Содержимое пузырей становится серозно-геморрагическим, в дальнейшем они лопаются, обнажая участки некроза. Нередко пузыри существуют недолго, от нескольких часов до 1...2 сут, и их можно не заметить при недостаточно тщательном осмотре. В этих случаях перед врачом предстает уже картина пролежня, хотя иногда удается обнаружить остатки оболочки пузыря. При отсутствии терапевтической помощи или недостаточно энергичной терапии пузыри выступают на других участках тела, подвергающихся давлению, или же там сразу возникают пролежни из-за глубоких трофических расстройств. Нарастают слабость, потливость, цианоз губ, одышка. Отмечаются слабый и частый пульс, экстрасистолия, приглушение тонов сердца, боли в области суставов. К 7...10-му дню возникают коллапсы, коматозное состояние, сердечно-сосудистая недостаточность и летальный исход.

Тяжелая форма буллезного дерматита возникает чаще у ослабленных больных с длительным кататоническим возбуждением или ступором, отказом от пищи и при повторном применении аминазина. Другие нейролептические средства вызывают это осложнение очень редко.

При возникновении буллезного дерматита необходимо отменить нейролептики. Если отмечаются ухудшение общего состояния, лихорадочная реакция, то назначают кортикостероидные препараты (эквивалентно 60...180 мг преднизолона в зависимости от тяжести клинической картины), десенсибилизирующие средства (супрастин, димедрол и др.). Проводят постоянную коррекцию водно-солевого баланса с помощью плазмозамещающих жидкостей, калия. При необходимости назначают аналептики (кофеин, кордиамин), симпатомиметические амины (мезатон, норадреналин), сердечные гликозиды. Местная терапия заключается в асептическом вскрытии еще не лопнувших пузырей, хирургической обработке с некроэктомией. Поскольку применение антибиотиков и растворов антибиотиков местно при гнойной инфекции в этих случаях оказывается малоэффективным, целесообразно орошать раневую поверхность при ежедневной пере-

вязке протеолитическими ферментами (трипсин, химотрипсин, химопсин) и особенно лизоцимом, который сокращает сроки очищения раны при инфицированных глубоких трофических нарушениях, не разрушает свежие грануляции и не вызывает кровотечений. С целью стимуляции образования грануляций предпочтительно применение медовых аппликаций. Солкосерил-желе не уступает им по активации репарационного процесса, но в меньшей степени предохраняет от вторичного инфицирования ран, особенно при неопрятности больных. При наложении повязок с каротолином грануляции развиваются несколько медленнее, чем при аппликациях меда и солкосерила-желе [Браво О. С., 1986].

Из других реакций иммунной природы следует отметить **аллергические артриты,** наблюдающиеся в течение первых 2 нед лечения аминазином. При этом возникают отечность и болезненность суставов с повышением температуры и изменениями крови (лейкоцитоз, эозинофилия, повышение СОЭ) без покраснения кожи над суставами и быстрым обратным развитием всех явлений.

Аллергические ангины описаны в первые дни лечения тизерцином. Клиническая картина соответствует катаральной ангине (гиперемия в окружности зева, высокая температурная реакция, лейкоцитоз). Дифференциальный диагноз проводится с инфекционным вариантом острого тонзиллита.

Лечение аллергических ангин и артритов включает антигистаминные и жаропонижающие средства.

Особо следует отметить влияние нейролептиков на **зрение.** Наиболее токсичен в этом отношении тиоридазин: в дозах более 700 мг в день он вызывает снижение зрения. В литературе описаны и тяжелые осложнения — слепота — после приема этого препарата.

Местное действие. При назначении аминазина внутримышечно нередко возникают инфильтраты в месте введения препарата. При длительном лечении они могут достигать больших размеров и медленно рассасываться. Инфильтраты плотные, болезненные, иногда на коже над ними появляется багрово-синюшная окраска. Возможно нагнаивание инфильтрата. При назначении внутримышечно других нейролептиков инфильтраты возникают редко.

Профилактика заключается в чередовании инъекций аминазина в правую и левую ягодичные мышцы, при возможности переход на прием препарата внутрь. Важную роль играет своевременное назначение тепловых процедур, УВЧ, ультразвука. При гнойном расплавлении тканей внутри инфильтрата — хирургическое вмешательство.

Влияние на температурную регуляцию. Некоторые исследователи полагают, что умеренными гипертермическими свойствами обладают многие нейролептики, особенно с выраженной седативной, умеренной антипсихотической и каталептогенной активностью, и их действия не регистрируются из-за того, что измерению температуры не уделяется должного внимания.

Наиболее выраженной способностью вызывать гипертермию обладает лепонекс. Повышение температуры имело место у 49% больных, леченных лепонексом; гипертермия наблюдается в течение первых 3 нед после назначения препарата. Выраженность гипертермии различна. Длительность лихорадки обычно не более 5 дней, даже при продолжении терапии. Кроме субъективного чувства жара больные не отмечают особых изменений самочувствия. В крови могут наблюдаться лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, повышение СОЭ и α-, а позже и β-глобулиновых фракций крови. Гипертермическое действие лепонекса считают центрально обусловленным и связанным с его холинолитическими свойствами.

Внезапная смерть психически больных при длительном лечении фенотиазинами описывалась неоднократно. При этом на секции отсутствовали очевидные патологоанатомические причины. Отмечены и случаи внезапной смерти на фоне лечения другими нейролептическими препаратами, в частности галоперидолом [Smith R. et al., 1980]. Внезапная смерть среди психически больных в возрасте 20...40 лет без сопутствующей соматической патологии встречается, по различным данным, в 0,05...0,5% случаев. Первоначально предполагалось, что фенотиазиновые нейролептики вызывают мерцание желудочков, однако эта точка зрения не подкрепляется патофизиологическими данными и вскоре была оставлена. P. Richardson и соавт. (1966) обнаружили у внезапно умерших психически больных изменения в мелких артериях и артериоло-капиллярном русле, однако осталось неясным, играют ли какую-то роль в развитии этих изменений нейролептики и можно ли связать смерть с этими нерезко выраженными сосудистыми нарушениями.

Последнее время чаще высказывается мысль о том, что внезапная смерть психически больных связана с бессимптомно протекающей ИБС, частичной или полной окклюзией коронарных артерий и острой коронарной недостаточностью. По данным литературы, признаки ИБС при патологоанатомическом исследовании в этих случаях встречаются в 28...61,4%. Нейролептики, уменьшающие психическое возбуждение и вторичный выброс катехоламинов, по мнению ряда авторов, наоборот, уменьшают у психически больных риск развития острой коронарной недостаточности. P. Leber (1981) указывает, что риск смерти хронические-

ски больных шизофренией меньше, чем аналогичных по полу и возрасту групп общей популяции.

Сопоставление частоты случаев внезапной смерти по данным о населении (на материале США) и о психически больных, длительно получавших нейролептики (по материалам ВНР), — соответственно 0,2% и 0,07% — не позволяет считать, что нейролептики повышают риск внезапной смерти [Ungvari G., 1981; Leber P., 1980].

Таким образом, этиология и патогенез внезапной смерти в настоящее время в большей степени связывают не с психофармакотерапией, а с проблемой ишемической болезни сердца. Вместе с тем дальнейшие клинико-морфологические, нейрохимические и иммунологические исследования помогут раскрыть в каждом конкретном случае причины внезапной смерти больных, длительно лечившихся нейролептиками.

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Неврологические побочные действия и осложнения встречаются чаще соматических и психических. Побочные действия различной выраженности наблюдались И. Я. Гуровичем (1971) у 60% общего числа лечившихся в стационаре, A. Martin и соавт. (1972) — у 33% общего числа больных, а P. Moleman и соавт. (1983) — у 39% наблюдавшихся в стационаре, а затем амбулаторно. D. Johnson (1973) обнаружил неврологические побочные действия нейролептиков у 34% больных, получавших длительное амбулаторное лечение, а L. Schmidt и соавт. (1985) — у 66%.

Неврологические побочные действия и осложнения при лечении нейролептиками проявляются в основном в виде различных сочетаний нарушений регуляции мышечного тонуса и моторики при сопутствующих в той или иной степени выраженных соматовегетативных и психических нарушениях, специфичных для фармакологического действия нейролептиков. Это положение в большей мере характеризует синдромологию наблюдаемых клинических феноменов, чем отождествление с медикаментозным (нейролептическим) паркинсонизмом. Такая оговорка необходима в связи с тем, что вызываемые нейролептиками нарушения мышечного тонуса и моторики во многом отличаются от паркинсонических синдромов различной этиологии. Это касается прежде всего характера гиперкинезов и проявлений мышечной дистонии, так как наблюдаемые при лечении нейролептиками гиперкинезы хореического, атетотического и торсионно-дистонического типа не характерны для паркинсонических синдромов вследствие энцефалита, интоксикаций, травм черепа и

сосудистых поражений мозга. Кроме того, соматовегетативные и психические нарушения, часто возникающие на фоне лечения нейролептиками, значительно выраженнее, чем при перечисленных паркинсонических синдромах.

Неврологические побочные действия и осложнения нейролептической терапии не укладываются в рамки традиционных представлений об экстрапирамидном синдроме, ибо клиническая картина в таких случаях не ограничивается достаточно однотипными изменениями мышечного тонуса и своеобразным гиперкинезом.

Предложен ряд группировок неврологических побочных эффектов и осложнений. В основу одних положен фактор времени — этап нейролептической терапии, на котором чаще выявляются побочные действия и осложнения. Так, И. Я. Гурович (1970), Г. Я. Авруцкий и соавт. (1974) выделяют: 1) пароксизмальные побочные действия — чаще наблюдаются в течение первых 10 дней лечения при назначении небольших доз нейролептиков; 2) острые — быстро и бурно развивающиеся на протяжении 1...3 дней с момента начала лечения; 3) подострые — постепенно проявляющиеся на последующих этапах лечения при назначении больших доз нейролептиков; 4) затяжные — характеризующиеся выраженностью симптоматики и плохо поддающиеся лечению (регрессируют очень медленно — иногда в течение нескольких месяцев после отмены нейролептиков); 5) хронические — медленно формирующиеся на фоне длительной нейролептической терапии и необратимые после отмены нейролептиков, несмотря на назначение противопаркинсонических препаратов[1].

Г. А. Авруцкий, А. А. Недува (1981), а также M. Victor, R. Adams (1980) обращают внимание, что рано проявляющиеся экстрапирамидные нарушения — это чаще всего локальные дискинезии, а поздние характеризуются изменениями мышечного тонуса, генерализованными дискинезиями и сложными нарушениями моторики.

Другая группа классификаций базируется на характеристике изменений мышечного тонуса и гиперкинезов или преобладании тех или иных групп симптомов. J. Delay, P. Deniker (1961) предложили сгруппировать побочные явления и осложнения в следующие синдромы: акинето-гипертонический (нейролептический паркинсонизм); гиперкинето-гипертонический; гипертонический; дискинезии. Ряд авторов использовали такую

[1] Авторы именуют все 5 групп «экстрапирамидными синдромами», однако охарактеризован широкий круг моторно-дистонических, соматовегетативных и психопатологических симптомов.

группировку: пароксизмальные дискинезии; акатизия и сходные феномены; паркинсонизм; поздние дискинезии [Helmchen H., Hippius H., 1962; Haddenbrock S., 1964; Heinrich K. et al., 1968]. J. Davis, J. Cole (1975) выделили три категории побочных действий: синдром паркинсонизма, дискинезии и акатизию. П. В. Мельничук (1982) считает наиболее оправданным выделение акинето-ригидной, ригидно-дрожательной и дрожательной форм. Э. П. Флейс (1970) предложил группировку, учитывающую, в частности, преимущественную локализацию гиперкинезов. Им выделены акинето-ригидный синдром; гиперкинезии (дискинезии); гиперкинезы в оральной области; моторные автоматизмы.

Ни одна из упомянутых классификаций (группировок) не соответствует условиям, наиболее полно характеризующим, по справедливому мнению Г. Я. Авруцкого и соавт. (1974), побочные действия и осложнения нейролептической терапии. Такими условиями Г. Я. Авруцкий и соавт. считают этап терапии, на котором развиваются побочные действия и осложнения; зависимость последних от дозировок нейролептиков; характер симптомов; темп развития, стойкость или обратимость побочных эффектов и осложнений под влиянием лекарств-корректоров; особенности сопутствующих соматовегетативных и психических изменений.

Формирование подобной всеобъемлющей классификации резко затруднено объективными причинами — крайней вариабельностью взаимоотношений между терапевтическим эффектом и побочным действием, свойственной различным нейролептикам, различиями индивидуальных реакций на лечение нейролептиками, а также сходством симптоматологии побочных эффектов, возникающих на отдельных этапах лечения.

Наиболее отвечающей задачам повседневной практики, по нашему мнению, следует считать рабочую схему, предусматривающую: 1) выделение побочных явлений, возникающих на различных этапах терапии; 2) установление возможной зависимости различных неврологических синдромов от особенностей действия отдельных нейролептических препаратов.

С помощью такой схемы представляется возможным в известной мере прогнозировать риск возникновения побочных явлений и осложнений, а также ориентироваться в подборе наиболее адекватных нейролептиков и корректоров.

Соответственно срокам могут быть выявлены ближайшие, ранние и поздние побочные явления.

Ближайшие побочные эффекты возникают обычно в течение первых 3 сут с момента начала лечения, а иногда после первого приема нейролептика. Наиболее характерны для данного этапа

терапии дискинетические синдромы различной локализации. Могут появляться непроизвольные, периодически повторяющиеся кратковременные сокращения мышц лица, насильственные глотательные движения, перемещение языка в полости рта. Нередко наблюдается синдром кривошеи (тортиколис) — голова поворачивается в сторону или приводится к плечу. В отдельных случаях мышечно-дистонический синдром может генерализоваться, приобретая форму торсионной дистонии. Описаны также гиперкинезы в форме тремора, атетоидных движений, баллизма (размашистые движения руками). К ближайшим дискинезиям, возникающим в течение первых 3 дней с момента начала лечения, относятся и окулогирные кризы — насильственное, стойкое уклонение взора (чаще вверх). Рано наступающие, но нерезко выраженные изменения мышечного тонуса могут проявляться резкими болями, чувством напряжения в различных мышечных группах, в том числе и не участвующих в реализации дискинетических феноменов.

Относительно редкими первыми проявлениями побочного действия нейролептиков являются состояния двигательного возбуждения (экситомоторные кризы), сопровождающиеся выраженной вегетативной симптоматикой (резкие колебания артериального давления, повышение температуры тела, выраженная потливость).

В отличие от большинства авторов, считающих синдром Куленкампффа — Тарнова ранним побочным эффектом, по нашим данным, этот сложный и стойкий гиперкинетический синдром относится к поздним побочным действиям нейролептиков.

Продолжительность перечисленных побочных действий может быть различной. Иногда они носят приступообразный характер (длятся от 15...30 мин до нескольких часов) и проходят без медикаментозных вмешательств, но чаще приобретают стойкий характер и требуют назначения корректоров. Кратковременные, преходящие побочные явления соответствуют описанному И. Я. Гуровичем и Г. Я. Авруцким пароксизмальному синдрому, а стойкие синдромы, возникающие на начальном этапе лечения, — острому синдрому.

Ближайшие осложнения встречаются, по данным И. Я. Гуровича (1971), у 28% общего числа больных, получавших нейролептики, а по нашим данным — у 32%.

Ранние побочные эффекты развиваются спустя несколько дней или на протяжении 1...2-й недели с момента назначения нейролептиков; иногда — через 4...6 нед. К этой группе симптомов относятся повышение пластичного мышечного тонуса и брадикинезия, сочетающиеся с двигательными автоматизмами, изменениями поведения.

Темпы проявления и степень выраженности перечисленных симптомов чрезвычайно различны.

Иногда вначале на первый план выступают охарактеризованные выше дискинетические (гиперкинетические) синдромы и нерезкие явления мышечной гипертонии в форме болей, «стягивания и тяжести» в различных мышечных группах конечностей. В ряде случаев с самого начала преобладают явления скованности, замедленности движений, скудности мимики, микрография, характерные изменения осанки и походки («сгорбленная поза», передвижение мелкими шагами).

Типичным побочным действием нейролептиков являются акатизия (неусидчивость, стремление постоянно менять положение тела), тасикинезия (непреодолимая потребность в движении) и акайрия (назойливость). Акатизия, тасикинезия и акайрия усиливаются к вечеру, часто нарушают ночной сон. При периодическом усилении этих двигательных автоматизмов может наступать состояние «турбулентности» — импульсивные, монотонные движения, сопровождающиеся эксплозивными реакциями с агрессией в отношении окружающих и самоповреждениями (например, больные бросаются на пол, сильно ушибаются). Нередко одновременно возникающие насильственный плач, экспрессивные движения, рыдания, демонстративность поведения напоминают психопатическое поведение или бурные истерические реакции.

Длительность ранних побочных действий нейролептиков неодинакова. У большинства больных они постепенно ликвидируются под влиянием корректоров (иногда на фоне временного снижения доз нейролептиков, смены препарата) и могут расцениваться как аналогичные «подострым» или «затяжным» синдромам по классификации И. Я. Гуровича и Г. Я. Авруцкого.

Ранние побочные действия обратимого характера зарегистрированы И. Я. Гуровичем (1971) у 32,5% от общего числа больных, леченных нейролептиками; по нашим данным, такие побочные явления наблюдаются в 35% случаев.

В некоторых случаях ни спонтанно, ни при временном снижении дозировок нейролептиков рано возникшие побочные симптомы не ликвидируются. Они постепенно прогрессируют, приобретая хронический характер. Отмена нейролептиков приводит в этих условиях к резкому ухудшению состояния, в связи с чем лечение психотропными препаратами приходится возобновлять.

Поздние побочные явления и осложнения — термины, включающие два типа клинических проявлений:

1. Возникшие на начальных этапах лечения и постепенно приобретающие хронический характер сложные клинические

4 Зак. 1133

симптомы. Неврологические нарушения характеризуются нарастающими дистоническими феноменами, в том числе синдромом Куленкампффа—Тарнова. Он выражается почти непрерывным непроизвольным попеременным сокращением — расслаблением круговой мышцы рта, «хоботкообразными» движениями губ, а также гиперкинезом жевательных мышц, языка и мышц глотки, сопровождающимся раскрыванием рта с одновременным высовыванием или выпадением языка за линию зубов. Одновременно могут наблюдаться беспорядочные глотательные движения, поперхивание, нарушения фонации, напоминающие заикание, и дисфагия. При распространении дискинезий на мышцы гортани больные издают необычные, нечленораздельные звуки. Дистонические нарушения возникают и в мышцах конечностей. В сочетании с выраженным повышением мышечного тонуса экстрапирамидного характера они нарушают походку. Наблюдаются акатизия, тасикинезия и акайрия.

Характерно одновременное прогрессирование органических изменений психики — эмоциональная несдержанность, вспышки немотивированного гнева, снижение памяти и внимания, затруднения мышления.

Совокупность упомянутых выраженных неврологических и психических нарушений следует расценивать как осложнения нейролептической терапии. Поскольку в подобных случаях клинические проявления не ограничиваются дистоническими и гиперкинетическими феноменами, используемый в литературе термин «тардивные дискинезии» (tardive — поздний) недостаточно полно характеризует сущность поздних осложнений нейролептической терапии. Между тем в литературе этот термин употребляется весьма часто. Более того, некоторые зарубежные авторы проблему поздних осложнений нейролептиков сводят к тардивным дискинезиям.

Имеются данные о корреляции между значительной длительностью лечения нейролептиками и выраженностью описанных осложнений.

Хронически прогрессирующее течение осложнений, проявляющихся на самых ранних этапах лечения нейролептиками, наблюдается, как правило, у лиц старше 40 лет с предшествовавшими органическими заболеваниями мозга или на фоне неполноценности мозгового кровообращения.

Осложнения в форме рано проявляющихся и неуклонно прогрессирующих хронических неврологических и психопатологических синдромов считаются И. Я. Гуровичем крайне редкими — у 14 больных при общем числе курсов лечения 63 033. По полученным нами данным (результаты исследования 189 хронически больных, работающих в лечебно-трудовых мастерских Ленин-

градского психоневрологического института им. В. М. Бехтерева), осложнения указанного выше характера выявлены в 22% случаев. Они плохо поддаются лечению корректорами.

2. Побочные действия, проявляющиеся начиная с 3...4-й недели, а иногда спустя месяцы или даже годы (10...14 лет) с момента начала непрерывного лечения нейролептиками [Randot P., Bathien N., 1979; Bartels M. et al., 1982]. Наблюдаются распространенные дистонические синдромы, гиперкинезы различного характера, а также симптомы, сходные с осложнениями при длительном приеме леводофы диспепсические нарушения, постуральная гипотензия. В ряде случаев они купируются корректорами, но нередко приобретают хронически-прогрессирующий характер. Побочные явления данной категории наблюдаются, по данным J. Csernansky и соавт. (1981), у 10—20% больных, длительно принимающих нейролептики.

В последнее время компьютерно-томографическими исследованиями установлено, что у большинства больных с осложнениями многолетней нейролептической терапии обнаруживаются атрофические изменения в области базальных ганглиев [Bartels M., Themelis J., 1983]. Эти данные подтверждают существенную роль резидуально-органических изменений мозга в развитии осложнений, а также поздних побочных эффектов при лечении нейролептиками. Особого внимания требуют эпилептические припадки — серьезное осложнение, могущее возникать на любом этапе лечения нейролептиками. Влияние нейролептиков на судорожную готовность неоднозначно. Имеются указания на урежение припадков у больных эпилепсией, получающих нейролептики. Вместе с тем под влиянием этих лекарств эпилептические припадки (генерализованные и фокальные) могут возникать впервые в жизни — как на начальных этапах лечения, так и в процессе длительного назначения больших доз. Имеются сообщения относительно возникновения и учащения припадков только при назначении больших доз фенотиазиновых препаратов. Исходя из этого, врачебная тактика в зависимости от конкретных условий должна предусматривать временное снижение дозы фенотиазиновых производных с одновременным назначением противосудорожных средств либо использование нейролептиков иных химических классов.

Следует подчеркнуть, что на любом этапе лечения может возникать своеобразное сочетание изменений пластического мышечного тонуса (ригидность), угнетений моторики (гипокинезия, амимия), дискинетических проявлений (локальные или полиморфные генерализованные гиперкинезы), сложных непроизвольных двигательных актов (акатизия, тасикинезия) с состояниями «турбулентности» и психическими изменениями. Такая

сложная комбинация синдромов отличает побочные действия нейролептиков от паркинсонических синдромов различной этиологии, при которых симптоматика ограничивается преимущественно повышением мышечного тонуса и гипокинезией (акинеторигидная форма) или их сочетанием со специфическими гиперкинезами в форме тремора, «скатывания пилюль» (ригидно-дрожательная форма).

Зависимость побочных действий и осложнений от особенностей действия отдельных нейролептиков. По частоте и степени выраженности вызываемых ими неврологических побочных эффектов наиболее широко используемые нейролептики представляется возможным разделить на 5 групп:

1. Препараты, вызывающие резко выраженные и полиморфные неврологические побочные действия у 60...90% больных, — тиопроперазин (мажептил), трифлуперидол (триперидол, триседил) и трифтазин (трифлузепин, стеллазин, терфлюзин).

2. Препараты, вызывающие выраженные неврологические побочные действия у 30...50% больных, — галоперидол, метеразин (прохлорперазин, стеметил), аминазин, левопромазин (тизерцин, нозинан).

3. Препараты, вызывающие в ряде случаев умеренно выраженные побочные действия, — этаперазин (перфеназин, трилафон, проликсин) и френолон (метофеназин).

4. Препараты, назначение которых редко сопряжено с появлением побочных действий, — пропазин, терален (метилпромазин, алимемазин), тиоридазин (сонапакс, меллерил), неулептил (проперициазин), хлорпротиксен (труксал, тарактан), карбидин.

5. Нейролептики, практически не вызывающие побочных неврологических нарушений, — лепонекс (клозепин) и эглонил (сульпирид, догматил).

Данные о частоте и выраженности клинических синдромов, наблюдаемых при назначении включенных в первые 4 группы нейролептиков, обобщены в табл. 1. В ней отражены наиболее часто встречающиеся, резко выраженные и плохо поддающиеся медикаментозной коррекции синдромы (3+), часто встречающиеся, но умеренно выраженные и поддающиеся коррекции синдромы (2+), редко встречающиеся, хорошо корригируемые синдромы (+) и встречающиеся в отдельных случаях синдромы, ликвидирующиеся без назначения корректоров (±). Указаны этапы лечения, на которых преимущественно выявляются побочные эффекты. Как указано выше, ближайшие побочные действия возникают в течение первых 3 сут с момента назначения нейролептика, ранние — в период от нескольких дней до 1...2 нед. Поздние побочные действия или осложнения появляются спустя 3...4 нед или в более поздние сроки, также и

различные клинические синдромы, приобретающие хронический характер, независимо от времени их возникновения.

5-я группа нейролептиков — лепонекс (клозепин) и эглонил — препараты, не обладающие неврологическими побочными действиями, так как их дофаминергическая активность сбалансирована с антихолинергическим действием. Лепонекс купирует преимущественно синдромы психомоторного возбуждения, но не обладает антидепрессивным (тимоаналептическим) действием, эглонил (сульпирид, догматил) дает тимоаналептический эффект [Авруцкий Г. Я., Недува А. А., 1981].

Внедрение этих препаратов в практику заметно расширяет возможность успешного лечения больных, наиболее предрасположенных к развитию неврологических побочных действий (лица с церебральной недостаточностью и последствиями органических поражений мозга). Кроме того, синтез лекарств, подобных лепонексу и эглонилу, диктует необходимость пересмотра положения о корреляции силы антипсихотического действия нейролептиков с частотой и выраженностью побочных неврологических действий и осложнений.

Дифференциальная диагностика между неврологическими побочными действиями и осложнениями нейролептической терапии, паркинсоническими синдромами различной этиологии и болезнью Паркинсона основывается на следующих положениях:

1. Для паркинсонических синдромов и болезни Паркинсона, в отличие от осложнений и побочных действий нейролептиков, не характерны выраженные психотические нарушения.

2. Побочные действия нейролептиков в большинстве случаев развиваются за короткий срок и вскоре после назначения препаратов; они могут быть в той или иной степени купированы отменой (или снижением дозы) нейролептических лекарств, назначением корректоров. Проявления паркинсонизма и болезни Паркинсона постоянно характеризуются очень медленным прогрессированием — в течение месяцев или лет.

3. Для побочных действий нейролептиков не характерны гемисиндромальные феномены, чрезвычайно часто наблюдаемые на начальных стадиях паркинсонизма сосудистой, постинфекционной, посттравматической этиологии и болезни Паркинсона.

Лечение при неврологических побочных проявлениях и осложнениях. Из-за часто возникающих побочных действий и осложнений лечебные мероприятия, направленные на их купирование, следует считать неотъемлемым компонентом системы лечения нейролептиками. При остро возникающих побочных действиях на любом этапе лечения нейролептиками для экстренного купирования быстро возникающих побочных эффектов в психиатрической практике назначаются внутривенно, медленно

Таблица 1

Основные неврологические побочные эффекты, наиболее часто возникающие на разных этапах лечения нейролептиками

(по данным И. Я. Гуровича, 1971; Г. Я. Авруцкого, А. А. Недувы, 1981; J. Davis, J. Cole, 1975; M. Victor, R. Adams, 1981; A. Busse, 1981)

Группы нейролептиков	Основные неврологические синдромы				Этап лечения, на котором выявляется преобладающий побочный эффект	Примечание
	Дискинезии	Нарушения мышечного тонуса; акинезия, гипокинезия	Акатизия, тасикинезия, сложные моторные автоматизмы	Гиперкинезы		
Чаще всего вызывающие резко выраженные полиморфные неврологические побочные действия:						
тиопроперазин (мажептил)	+++	++	+	—	Ближайший, редко — ранний	Не показан больным с явными признаками органической церебральной недостаточности
фторфеназин (флуфеназин, модитен, лиоген, миренил)	+++	+	++	+	Ближайший и ранний	—
трифлуперидол (трипе095ридол, триседил)	++	+	+++	—	То же	—
трифтазин (трифлуоперазин, стелазин, терфлузин)	+++	++	++	+++	Ближайший, ранний и поздний	Не показан больным с органической церебральной недостаточностью

флузин)

Часто вызывающие выраженные неврологические побочные действия:						
галоперидол	+	++	++	+	Ближайший и ранний	—
метеразин (прохлорперазин, стеметил)	++	—	—	++	Ранний	—
аминазин	+	++	+	—	Ранний и поздний	Вызывает выраженные вегетативно-сосудистые нарушения
левомепромазин (тизерцин, нозинан)	+	+	—	—	Поздний	—
Могущие вызвать умеренно выраженные побочные действия:						
этаперазин (перфеназин, трилафон, проликсин)	±	±	—	±	Поздний	—
френолон (метофеназин)	+	++	+	—	Ранний и поздний	—
Препараты с наименьшей вероятностью возникновения побочных действий:						
пропазин	—	+	—	+	Поздний	—
терален (метилпромазин, алимемазин)	—	+	±	±	»	Указанные побочные действия проявляются чаще при передозировке
тиоридазин (сонапакс, меллерил)	±	—	—	±	»	То же
неулептил (перициазин, перициазин)	±	+	±	—	»	—
хлорпротиксен (труксал, таректан)	±	+	±	—	Поздний, редко — ранний	»
карбидин	—	±	—	±	Поздний	—

седуксен (2...4 мл не быстрее чем за 2...3 мин) или амитал-натрий (5...8 мл 5% раствора).

В случаях, когда побочные действия и осложнения выявляются в процессе длительного назначения нейролептиков, необходимый терапевтический эффект может быть достигнут только путем оптимального сочетания психотропных средств с лекарствами-корректорами.

Теоретическим обоснованием выбора препаратов, наиболее пригодных для ликвидации побочных эффектов и осложнений, является концепция о дисбалансе активности дофаминергической и холинергической систем. Исходя из этой концепции, побочные явления и осложнения, возникающие под влиянием нейролептиков, теоретически могли бы быть купированы (ликвидированы) двумя путями — повышением уровня дофаминергической медиации или снижением активности холинергических механизмов. Однако у психически больных меры, направленные на восполнение дефицита дофамина, исключаются.

Это объясняется тем, что L-ДОПА (леводопа; прекурсор дофамина — левовращающийся изомер диоксифенилаланин), а также комбинированные лекарства, имеющие в своем составе L-ДОФА (наком, синемет, мадопар), широко используемые при лечении паркинсонизма, сами по себе могут вызывать выраженные психические нарушения — тревогу, расторможенность, ажитацию, бессонницу, гипоманиакальные и маниакальные состояния, делириозный синдром, спутанность сознания с галлюцинациями. В некоторых случаях возникает депрессия с суицидными проявлениями. Описаны случаи остро возникающего угнетения сознания [Sweet R. et al., 1976]. Даже у здоровых испытуемых-добровольцев могут развиваться психотические состояния, а при шизофрении L-ДОФА резко усиливает выраженность психопатологических нарушений. Кроме того, после назначения L-ДОФА часто появляются гиперкинезы и дискинезии, весьма напоминающие изменения моторики, характерные для побочного действия нейролептиков, — оральные гиперкинезы, тремор, хореиформные и торсионно-дистонические спазмы в области шеи и конечностей.

Естественно, для купирования экстрапирамидных симптомов противопоказаны и нейролептики. Исключение составляет только динезин (депаркин) — препарат, близкий по химическому строению к аминазину [Кобаяши Р., 1984]. Динезин обладает выраженным холинолитическим действием. Однако его не следует назначать больным пожилого и старческого возраста, а также при явных клинических признаках ранее перенесенных заболеваний головного мозга.

Следовательно, выбор корректоров при возникновении побочных действий и осложнений нейролептической терапии ограни-

чивается холинолитиками — препаратами, подавляющими активность холинергических систем, а также некоторыми лекарствами с иным механизмом действия.

Холинолитики способствуют некоторому выравниванию нарушенного равновесия «ацетилхолин—дофамин» путем снижения активности ацетилхолина и уменьшения чувствительности к нему холинергических систем. Кроме того, холинолитики в определенной степени усиливают действие дофамина за счет угнетения его обратного захвата в пресинаптических структурах [Машковский М. Д., 1986].

Атропин — естественный антихолинергический препарат — не используется из-за его резкого периферического действия (сухость во рту, нарушения аккомодации, тахикардия, запоры, острая задержка мочи, дизартрия, атаксия), а также возникновения галлюцинаций, а иногда «атропиновых» психозов.

В лечебной практике применяются синтетические холинолитики, отличающиеся от атропина менее выраженным периферическим эффектом и обладающие преимущественно центральным действием, — главным образом способностью уменьшать мышечную ригидность и гипокинезию.

С целью купирования побочных действий и осложнений нейролептической терапии используются холинолитики, относящиеся к различным химическим классам: циклодол (синонимы — ромпаркин, паркопан, паркинсан, артан), аналоги циклодола — проциклидин (кемадрин), бензотропин (когентин), норакин (синонимы — акинетон, биперидин), амедин, этпенал, тропацин, арпенал, амизил.

Кроме холинолитиков назначаются β-блокаторы: окспренолол (синоним — тразикор) и анаприлин (синонимы — обзидан, индерал), глудантан или амантадин (антибактериальные препараты, обладающие одновременно нормализующим действием на дофаминовую медиацию), амитриптилин (антидепрессант), мепробамат и сибазон (транквилизаторы), антигистаминные препараты (бенадрил, димедрол, диазолин, тавегил), витамин B_6, вальпроевая кислота (препарат из группы антиконвульсантов), бромокриптин (производное спорыньи), а также некоторые ноотропы — баклофен, пирацетам, пиридитол.

Имеющиеся данные о терапевтическом действии перечисленных лекарств должны быть систематизированы соответственно их преимущественной эффективности при отдельных синдромах, формирующих сложную клиническую картину побочных действий и осложнений нейролептической терапии.

При ближайших и ранних побочных действиях нейролептиков коррекция сводится к назначению одного из холинолитиков, указанных в табл. 2. Они противопоказаны больным глаукомой

и выраженной аритмией. С осторожностью, под строгим контролем терапевта, холинолитики назначают больным с выраженными проявлениями атеросклероза.

Следует обратить специальное внимание на значительную вариабельность суточных дозировок холинолитиков, перечисленных в табл. 2. Приведенные данные свидетельствуют о необходимости строго индивидуализировать назначение холинолитиков. Ошибочный выбор чрезмерно большой дозы или индивидуальная повышенная чувствительность к холинолитикам могут приводить к развитию острых осложнений, клиническая картина которых соответствует симптомам интоксикации атропином (центральный антихолинергический синдром). В подобных случаях мерой экстренной помощи является внутривенное введение 0,5...1 мл 0,05% раствора прозерина и внутримышечное введение 1 мл 5% раствора эфедрина. Если после этого не наступает улучшения, прозерин вводится внутримышечно по 2...3 мл того же раствора; при необходимости внутримышечные инъекции

Таблица 2

Холинолитики, используемые для купирования побочных действий нейролептиков

Лекарственный препарат	Выпускаемая форма	Суточная доза*, мг
Циклодол (ромпаркин, паркопан, паркинсан, артан)	Таблетки по 2 или 5 мг	1 ... 20
Процициклидин (кемадрин)	То же	1 ... 20
Бензотропин (когентин)	Таблетки по 1 или 2 мг	1 ... 6
Норакин (биперидин, акинетон)	Таблетки по 2 мг	1 ... 30
Амедин	Таблетки по 1,5 или 3 мг	1,5 ... 15
Этпенал	Таблетки по 50 мг	50 ... 250
	Ампрекрованный 1 % раствор по 1 мл	10 ... 100
Тропацин	Таблетки по 1, 3, 5, 10, 15 мг	10 ... 75
	Раствор, изготовляемый ex tempore	10 ... 50
Арпенал	Таблетки по 50 мг	10 ... 40
	Раствор, изготовляемый ex tempore	5 ... 15
Амизил	Таблетки по 1 мг	3 ... 8

* Суточные дозы делятся на 3 или 4 разовые; таблетки принимаются после еды.

прозерина могут повторяться с интервалом в 3...4 ч [Виленский Б. С., 1986].

Конкретная суточная дозировка (и соответственно разовые дозировки, назначаемые с интервалом в 6...8 ч), определяется исходя из следующих критериев: выраженность побочных действий к моменту назначения корректоров, масса тела больного, переносимость препаратов и достигаемый клинический эффект.

Выраженность побочных действий к моменту назначения холинолитиков может быть различной.

Если резкие дискинезии, гипокинетические синдромы, акатизия и другие выраженные симптомы возникают быстро («пароксизмальный синдром» по классификации И. Я. Гуровича), то необходимо сразу назначать достаточно большие дозы холинолитиков (например, циклодол или проциклидин или норакин — по 5...8 мг 3 раза в сутки; бензотропин — 1,5 мг 3 раза в сутки, амедин — по 3 мг 3 раза в сутки, этпенал — по 50 мг 3—4 раза в сутки, тропацин — по 10...15 мг 3 или 4 раза в сутки, арпенал — по 7,5...10 мг 3 раза в сутки).

Использование указанных доз должно продолжаться до наступления отчетливого улучшения. Затем под контролем состояния больного дозировки холинолитиков постепенно уменьшают. Если при этом побочные явления ликвидируются — через 3...5 дней после начала назначения уменьшенных доз корректоры отменяются.

В случаях, когда пероральное назначение холинолитиков в указанных дозах не купирует ближайших и ранних побочных действий нейролептиков, следует прибегнуть к одному из двух тактических приемов:

1. Внутримышечное введение этпенала (от 1...2 мл 1% раствора 2—3 раза в сутки до 1 мл 5% раствора 2 раза в сутки), или арпенала (1 мл 0,5% раствора 2—3 раза в сутки), или тропацина (1 мл 1% раствора 2—3 раза в сутки). При этом указанные препараты не назначаются внутрь. Терапевтический эффект достигается обычно на 2...3-и сутки парентерального введения холинолитиков. В последующем корректоры вновь назначаются внутрь в оптимальных (!) дозах. Длительное использование максимально допустимых доз в таких ситуациях нецелесообразно во избежание возникновения побочных явлений, вызываемых холинолитиками (нарушение аккомодации, сухость во рту, запоры, задержка мочи, атаксии, головокружения, галлюцинации; психические нарушения, напоминающие отравления атропином). Если таким методом не удается добиться существенного улучшения и побочные явления препятствуют дальнейшему назначению избранного вначале нейролептика (или сочетания ней-

ролептиков), то приходится переходить к лечению другими препаратами.

2. Использование корректоров, обладающих преимущественным действием на отдельные симптомы, формирующие клиническую картину побочных действий нейролептиков.

При дискинезиях (периоральных, торсионно-дистонических, окулогирных кризах и др.) эффективны тропацин, мидантан (симметрел, верегит) или глудантан, баклофен (лиоресал), вальпроевая кислота (депакин), меридил (риталин, центедрин) [Вейн А. М. и др., 1981; Кобаяши Р., 1984; Polleri A. et al., 1977; Silbergeld E., Pfeifer R., 1977; Kalne D., 1978].

Тропацин — холинолитик, в большей мере воздействующий на дискинетические синдромы. Назначается внутрь и внутримышечно (см. табл. 2). Выбор индивидуальных дозировок определяется выраженностью дискинезии, массой тела больного и эффективностью.

Назначение мидантана обосновывается его высокой эффективностью при паркинсонизме различной этиологии и болезни Паркинсона. Однако используемые в таких случаях дозировки мидантана (200—400 мг в сутки) могут сами по себе вызывать дизартрию и психические нарушения. Поэтому в качестве корректора мидантан может назначаться не более чем по 50—100 мг в сутки (с учетом массы тела больного). Глудантан — аналог мидантана — несколько менее токсичен и реже вызывает указанные осложнения. С целью купирования дискинезий, выявляющихся под влиянием нейролептиков, глудантан назначается по 250 мг 2—4 раза в день (после еды).

Баклофен (лиорсал) — лекарство из группы ноотропов; способствует увеличению содержания γ-аминомасляной кислоты. Как корректор применяется в дозах, меньших, чем при органических заболеваниях с повышением мышечного тонуса, ибо в обычных дозировках иногда обладает способностью вызывать гиперстимуляцию и повышать судорожную готовность. При преобладании дискинетических синдромов баклофен назначается по следующей схеме: в течение первых 3 дней — по 2,5...3 мг 3 раза в день (во время еды); затем каждые 3 дня разовую дозу повышают на 2...2,5 мг. Максимальная доза не должна превышать 30...35 мг. Допустимо сочетание с небольшими дозами холинолитиков.

Вальпроевая кислота — противоэпилептическое средство; как и баклофен, играет роль в накоплении γ-аминомасляной кислоты. В обычных дозах (900...1200 мг/сут) может потенцировать действие нейролептиков, а в меньших количествах (400...600 мг/сут) — купирует их побочные действия. Схема назначения: в течение 1-й недели — по 75 мг 3 раза в сутки (во

время еды), в течение 2-й недели — по 100 мг 3 раза в сутки, в последующем — по 150...200 мг 3 раза в сутки. Допустимо сочетание с небольшими дозами холинолитиков.

Меридил — психостимулятор, обладающий свойствами корректора осложнений нейролептической терапии. Назначается внутрь только в первой половине дня — 1 или 2 раза по 10...15 мг. Этот препарат иногда вызывает усиление психопатологической симптоматики. Допускается сочетание с небольшими дозами холинолитиков.

Тремор — симптом, доминирующий среди ближайших и ранних побочных действий нейролептиков, является показанием для назначения бромкриптина, амитриптилина (триптизола), β-блокаторов (анаприлин, тразикор), антигистаминных препаратов, витамина B_6, а также динезина (антипар, депаркин).

Бромкриптин — производное спорыньи; стимулирует дофаминовую медиацию. Противопоказан при артериальной гипотонии, после инфаркта миокарда, больным с аритмией. Назначается внутрь — по 2,5 мг 2 раза в день (во время еды) и в таких дозах побочных действий практически не вызывает. Галлюцинации и нарушения ориентировки описаны при значительно более высоких дозах.

Амитриптилин — антидепрессант; ограничивает медиаторную активность моноаминов. Противопоказан при глаукоме и аденоме предстательной железы. Иногда вызывает нерезкие явления, сходные с побочным действием холинолитиков. Назначается внутрь; суточная доза 150...250 мг, делится на 3 или 4 приема. Амитриптилин принимают во время еды.

Тремор может быть купирован в некоторых случаях β-блокаторами — анаприлином и тразикором, причем предпочтительнее последний из-за его менее выраженного негативного влияния на сердечную деятельность [Вейн А. М. и др., 1981; Dowzenko A. et al., 1976]. Действие β-блокаторов связывают с угнетением превалирующей иногда дофаминергической медиации; это и объясняет непостоянную эффективность лекарств данной группы.

Анаприлин (обзидан, индерал) может назначаться только после исключения терапевтом состояний, при которых препарат противопоказан (синусовая брадикардия, любая степень атриовентрикулярной блокады, выраженная сердечная недостаточность, бронхиальная астма и склонность к бронхоспазмам, сахарный диабет). Анаприлин обладает гипотензивным действием и урежает сердечные сокращения; лечение должно проводиться под контролем ЭКГ, под наблюдением терапевта. Начальная доза — по 10 мг 4 раза в день (за 15...30 мин до еды). При хорошей переносимости постепенно разовая доза

может быть увеличена до 20 мг (суточная — 80 мг). Допустимо сочетание с небольшими дозами холинолитиков.

Тразикор (окспренолол, коретал) обладает менее выраженным гипотензивным действием и в меньшей мере вызывает брадикардию, чем анаприлин. Противопоказания — те же. Назначается внутрь по 20 мг 3 раза в день. При необходимости разовая доза может быть увеличена до 25...40 мг. Также может сочетаться с небольшими дозами холинолитиков.

При отсутствии желаемого эффекта — уменьшения тремора — спустя 3...4 дня с момента начала лечения от дальнейшего назначения β-блокаторов следует отказаться.

Антигистаминные препараты, в первую очередь бенадрил, обладают также холинолитическим действием, а также в определенной мере способствуют нормализации физиологической активности моноаминов. Для купирования тремора рекомендуется использование более высоких дозировок, чем это принято обычно, — до 200 мг в сутки (по 60...70 мг 3 раза в день). Побочное действие — сонливость, общая слабость; нерезкие явления, напоминающие побочные эффекты холинолитиков. Антигистаминные препараты допустимо сочетать с небольшими дозами холинолитиков.

Витамин B_6 целесообразно назначать одновременно с перечисленными выше корректорами, имея в виду его способность нормализовать церебральные эффекты дофамина за счет декарбоксилирования последнего на периферии. Витамин B_6 назначается внутримышечно по 2...4 мл 5% раствора.

Динезин (антипар, депаркин) — единственное фенотиазиновое производное, используемое для купирования побочных действий, вызываемых другими лекарствами, относящимися к этому же химическому классу. Обладает выраженным холинергическим действием. Его преимущество перед всеми упомянутыми выше холинолитиками — возможность назначения больным глаукомой.

Акатизия и тасикинезия — весьма трудно купируемые синдромы. Обычно они регрессируют или ликвидируются по мере уменьшения выраженности других побочных симптомов. В качестве средств, в большей мере эффективных при акатизии и тасикинезии, рекомендуются мепробамат в бо́льших, чем обычно, дозах — до 600...1000 мг/сут — и седуксен.

Мышечная ригидность и гипокинезия корригируются холинолитиками (см. табл. 2). Назначение миорелаксантов (мелликтин, мидокалм, скутамил-Ц) в этих случаях малоэффективно.

При поздних осложнениях меры по преодолению побочных действий нейролептиков осуществляются по принципиально аналогичным схемам.

Одной из мер преодоления терапевтической резистентности к психотропным препаратам является назначение нейролептиков пролонгированного действия. Чаще всего с этой целью используются модитен-депо 1 раз в 3 нед, флушпирилен (имап), семап (пенфлюридол), вводимые в среднем 1 раз в неделю. Часто одновременно перорально назначаются и другие нейролептики. В этих условиях неврологические побочные эффекты проявляются особенно часто, отличаются большой стойкостью и плохо поддаются коррекции даже при использовании комбинаций холинолитиков с другими охарактеризованными выше препаратами. Такие выраженные и стойкие побочные эффекты расцениваются как относительное противопоказание к назначению нейролептиков пролонгированного действия [Хвиливицкий Т. Я., Вовин Р. Я., 1978].

Имеются различия в степени выраженности побочных эффектов в зависимости от способа введения: максимальная выраженность регистрируется при пероральном применении. При внутривенном или внутримышечном применении побочные действия менее выражены, так как препарат минует систему портальной вены. Поэтому, например, при развитии побочного эффекта в случаях перорального применения медикамента переходят на инъекции препарата.

Вопрос о времени применения корректоров получил теперь однозначное решение. Они должны назначаться при появлении первых признаков неврологических побочных действий. Высказывавшаяся в прошлом точка зрения о целесообразности одновременного назначения нейролептиков и корректоров теперь отвергнута. Многолетняя практика убедительно доказала, что неврологические побочные явления возникают не у всех больных, а корректоры сами по себе вызывают нежелательные эффекты и, кроме того, в ряде случаев тормозят психотропную активность нейролептиков.

В заключение необходимо подчеркнуть, что степень эффективности любого из применяемых корректоров весьма различна в каждом конкретном случае. Часто при недостаточной эффективности назначенного вначале препарата приходится применять метод последовательного подбора другого корректора (или сочетаний корректоров), в большей мере уменьшающего неврологические побочные явления.

Назначение всех лекарств-корректоров требует тщательного и постоянного врачебного наблюдения, так как большинство из них может нередко усиливать имеющуюся психотическую симптоматику или вызывать дополнительные психические нарушения. В задачу врача, кроме того, входит координация коррекции неврологических побочных эффектов нейролептиков с ме-

рами, направленными на купирование нередко одновременно возникающих соматических и психических побочных проявлений.

Особенно значительные трудности возникают при хронически протекающих неврологических синдромах у больных, принимающих нейролептики в течение многих лет, т. е. при развитии осложнений. В таких случаях особую остроту приобретает необходимость в периодической смене корректоров, последовательном подборе возможно более эффективных препаратов.

Наконец, приходится признать, что назначение всевозможных корректоров не всегда решает проблему борьбы с побочными действиями и осложнениями нейролептической терапии. Использование корректоров должно рассматриваться лишь как существенный компонент системы лечения. Если этот компонент себя не оправдывает, приходится прибегать к мерам, ограничивающим роль второго компонента — нейротропной активности нейролептиков, т. е. снижать дозировку нейролептиков или переходить на лечение иным (или иными) препаратом данной группы.

Профилактика побочных действий и осложнений может основываться на учете двух основных известных положений:

1. Побочные явления и осложнения чаще возникают и тяжелее протекают у лиц пожилого, старческого возраста и лиц с симптомами ранее перенесенных органических поражений мозга.
2. Определенные нейролептические препараты вызывают побочные эффекты и осложнения с большей частотой.

Однако, помимо перечисленных факторов, повышающих риск возникновения побочных действий и осложнений при назначении нейролептиков, существуют непредсказуемые обстоятельства и состояния. В определенной мере они могут прогнозироваться иммунологическим методом, охарактеризованным в гл. 8.

ПСИХИЧЕСКИЕ ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

С самого начала терапевтического применения нейролептиков стало очевидным, что они имеют значительное влияние на психику и являются по существу первой группой медикаментов, обязательно и направленно изменяющих психическую деятельность. Именно это свойство и привело к зарождению и развитию психофармакологии. Как сказано выше, нейролептики у больных людей снимают двигательное беспокойство и уменьшают (или устраняют) грубые психические нарушения. У психически здоровых лиц они вызывают двигательную заторможенность, замедление мышления, эмоциональное безразличие к

ранее значимым переживаниям, при больших дозировках — депрессию.

Естественно, основное применение нейролептика по показаниям, как антипсихотического средства, приводит к трансформации психоза, нередко сочетающегося с описанными соматическими и неврологическими расстройствами. Возникает новое состояние, характеризующееся стойкими своеобразными клиническими проявлениями и измененной динамикой болезненного процесса (терапевтический патоморфоз).

Факторы риска развития побочных психических явлений при применении нейролептиков многочисленны: возраст больного, его пол, продолжительность лечения, дозировка нейролептиков, наличие в анамнезе вредностей, могущих вызвать органическое поражение мозга. Особое значение в амбулаторных и клинических условиях следует придавать органической недостаточности мозга, особенно сосудистого генеза. В подобных случаях часто и быстро развиваются очаговые корковые расстройства, которые по сути дела являются вариантом психофармакологической энцефалопатии, нередко с неблагоприятным исходом [Нисс А. И., Трубкович М. Я., 1985]. При этом следует учитывать самые нерезко выраженные проявления органической недостаточности мозга (типа «минимальной мозговой недостаточности» зарубежных авторов).

Правилом является применение у пожилых людей относительно невысоких доз нейролептиков. Например, при лечении галоперидолом больных в возрасте 50 лет и старше однократная доза не превышает 0,25 мг, при применении тиоридазина — 10...25 мг. Чем старше возраст, тем чаще и выраженнее экстрапирамидные нарушения; исключение составляет лишь галоперидол, особенно легко вызывающий явления паркинсонизма у молодых людей.

Отмечено, что разнообразные побочные эффекты чаще развиваются у женщин, что может быть обусловлено гормональными изменениями. Вместе с тем клинические наблюдения последних лет показали, что побочных эффектов, свойственных только женскому полу, нет. Легко развиваются нежелательные побочные явления у эндокринопатов, а также в случаях, когда до лечения психофармакологическими средствами (иногда за несколько лет) применялись другие методы биологического лечения, в частности инсулинокоматозная, атропинокоматозная, электросудорожная терапия.

Продолжительность психофармакотерапии имеет прямое влияние на развитие побочных эффектов. Так, терапия свыше 30 мес у хронически больных (особенно при высоких дозах нейролептиков) в 2 раза чаще вызывает осложнения, чем у таких

же больных, лечившихся недлительно. При этом характерно, что у больных молодого возраста происходит медленное нарастание дискинетических явлений, а у лиц пожилых (и у больных с резидуально-органическими изменениями) быстро возникают энцефалопатии с хореиформными и дистоническими явлениями [Crane P., 1979].

Следует подчеркнуть, что первыми признаками развития побочного эффекта обычно являются нарушения психического состояния: изменяется клиническая картина психоза за счет необычного видоизменения психопатологического синдрома и появления экзогенно-органических особенностей клиники. Нарушающееся поведение больных иногда обозначают термином «поведенческая токсичность». Развивающиеся в последующем нарушения имеют основным фоном глубокую астенизацию личности.

Клинические исследования побочных эффектов нейролептиков позволяют выявить характерные для того или иного препарата психические реакции. Однако представляется целесообразным свести их в ряд основных синдромов. Наиболее частым синдромом побочного психического действия является депрессивный. Наблюдения над динамикой депрессий при действии нейролептиков позволили выявить ряд важных клинических фактов. Прежде всего обнаружена тесная связь развития депрессий с явлениями паркинсонизма. Поскольку по клинической картине такие депрессии сходны с эндогенными, появились подтверждения роли подкорковых образований в развитии эндогенных депрессий. С другой стороны, распад больших сложных синдромов, происходящий под влиянием нейролептиков, ведет к выявлению депрессии, которая и становится ведущим проявлением болезни [Смулевич А. Б., 1983]. Подобные депрессии сопровождаются скованностью, акинеторигидными явлениями, «вялостью» симптоматики. Однако субъективно депрессии переживаются тяжело и могут вести к суицидальным попыткам. Длительность депрессий составляет 1...2 мес, в редких случаях больше — до 10...12 мес.

При развитии «нейролептических» депрессий, как правило, используется сочетание нейролептиков с антидепрессантами. Нейролептики при этом назначаются в пониженных дозах. Однако при затяжном характере депрессии целесообразно назначение инсулинокоматозной или электросудорожной терапии.

Частым синдромом побочного психического эффекта также является делириозный синдром. Последний возникает, как правило, на высоких дозах нейролептика и у больных пожилого возраста (старше 50 лет). «Психофармакологический делирий» обычно развивается на 1-й или 2-й неделе терапии, но подмече-

но, что чем позднее он развивается, тем менее благоприятен прогноз. В клинической картине преобладают зрительные и слуховые галлюцинации, двигательное беспокойство, аффекты тревоги и страха. Отмечается нарушение сознания от легких до средних степеней. Длительность делирия составляет несколько часов или дней. Выход из болезненного состояния обычно постепенный, но описаны случаи прекращения делирия после сна. После окончания делирия отмечается благоприятная динамика общего самочувствия, но возможно появление гиперчувствительности к нейролептикам. Описаны и относительно редкие случаи затяжных делириев с постепенной сменой симптоматики делирия нарушениями мышления и памяти и, в конечном итоге, исходом в психоорганический дефект. Появление последнего становится более ясным, если учесть, что делириозные состояния обычно возникают в преклонном возрасте (см. выше), а также в случаях выраженных атеросклеротических нарушений, иных органических поражений головного мозга, глубоких и длительных астений, психогенных расстройств, а также при наличии в анамнезе алкоголизма. Таким образом, психоорганический синдром обусловлен предшествующими вредностями. В процессе терапии развитие делирия облегчается быстрым нарастанием высоких доз нейролептика (например, 80...90 мг аминазина в сутки). Известно, что наличие в спектре действия нейролептика тимолептических свойств также является фактом риска развития делирия.

Особой клинической разновидностью делириозного синдрома является тимонейролептический, возникающий при сочетанном применении нейролептиков и антидепрессантов. Клиническая картина этого синдрома выражается делириозным состоянием в сочетании с тяжелыми соматическими и вегетативными нарушениями. Синдром возникает, как правило, у лиц пожилого возраста. Тимонейролептический синдром описан в нашей стране И. Я. Гуровичем и Э. Г. Кельмишкейтом.

Клиницистам следует иметь в виду, что делирий — обычный способ реагирования мозга на антипаркинсонические препараты, поэтому ряд случаев развития делирия при сочетанном применении нейролептика и корректоров должен быть объяснен чистым или комбинированным влиянием корректоров.

В качестве лечения делирия применяются отмена нейролептика, ГАМК, хлордизепоксид, галоперидол, а также симптоматические средства (сердечно-сосудистые, дыхательные и др.).

Помимо депрессии и делирия, психические побочные действия могут проявляться болезненными нарушениями сознания различной степени с затруднением контакта с больным. При этом бреда, галлюцинаций и иных психотических явлений не от-

мечается. Такие побочные эффекты чаще являются реакцией экзогенного типа.

Клиническая картина побочного эффекта и патоморфоза психоза могут переплетаться, и тогда возникают психотические расстройства сложного характера: формируются кататоническая симптоматика, маниакальный синдром, явления деперсонализации, психопатоподобные расстройства. Однако эти состояния являются не правилом, а исключением. Кризы психомоторного возбуждения обычно предшествуют улучшению состояния.

И. Темков и К. Киров (1971) обратили особое внимание на симптом активации сновидений, которые становятся хаотичными и по содержанию глубоко беспокоящими больных. В последнее время этот симптом описан P. Solomon (1985) как характерный для тиотиксена и редкий — при антидепрессантах. При этом сновидения больных «странны», «страшны» и обусловливают беспокойство больных в течение многих дней и ночей. По этой причине, например, приходится отменять тиотиксен.

В заключение раздела следует подчеркнуть, что принципы общей терапевтической тактики при возникновении любых побочных явлений заключаются в следующем: самые начальные признаки необычной клинической динамики, несвойственные видоизменения синдрома с появлением экзогенно-органических включений требуют изменения (модификации) психофармакологической терапии, перехода к инфузионному введению психофармакологических средств. Неэффективность этой меры, а также ухудшение соматического, психического, неврологического состояния служат основанием для комплексных реанимационных мероприятий в условиях отделения интенсивной терапии [Спивак Л. И., 1980; Авруцкий Г. Я., 1985].

Синдром отмены. Объединяет ряд симптомов побочного действия, возникающих в условиях внезапного одномоментного отнятия психофармакологического препарата. При этом, как правило, вне зависимости от типа медикамента возникают соматические, психические и неврологические расстройства, проявляется резкая неустойчивость реакции вегетативной нервной системы и нарушения сна. А. Ф. Гофман и Е. С. Жислина (1983) выделяют такие обязательные проявления синдрома отмены, как нарушения аффективной сферы (тревога, тоска, напряженность, тягостное состояние, тревожно-боязливое настроение), на высоте клинических проявлений синдрома — возможность агрессии, аутотравматизация, истероидные реакции, нарушения внимания, обеднение психики и моторики, невозможность сосредоточения и, наконец, острые психотические состояния в основном в форме делирия и галлюцинозов. Отмечается, что в формировании синдрома отмены играют роль личностные особенности

больного, особенно при развитии зависимости, что бывает в основном при приеме транкливизаторов и чрезвычайно редко — при применении нейролептиков и антидепрессантов. Следует иметь в виду, что клинические проявления синдрома отмены могут сочетаться с симптоматикой основного заболевания. Клинические наблюдения позволили заключить, что симптоматика синдрома отмены имеет прямую зависимость от побочного действия психофармакологического препарата: если, например, прием препарата вызывает преимущественно вегетативные или неврологические расстройства, то и в синдроме отмены ведущими будут соответственно вегетативные или неврологические нарушения.

Внезапная отмена нейролептиков ведет к отчетливым вегетативным, неврологическим, психическим нарушениям. Субъективные явления выражаются болями в различных частях тела, особенно часто — в суставах, ощущением «напряженности мышц», тошнотой, рвотой, неустойчивым стулом. Неврологическое исследование выявляет тремор, пониженный мышечный тонус. Возникающие в первые часы отмены психические побочные эффекты чаще выражаются рецидивами психотической симптоматики и реже — развитием делириозных состояний, сходных по клинике с экзогенными делириями (возникают в первые двое суток после отмены). В очень редких случаях развиваются психозы с шизофреноподобной симптоматикой (в первые 10 дней). Последние предложено называть «тардивными дисфрениями» или «психозами сверхчувствительности».

Изучение синдрома отмены позволяет сделать вывод, что отмена нейролептиков должна проводиться постепенно, например при терапии, длившейся 3...4 мес, — в течение 2...3 нед, при более длительном лечении — на протяжении 2...3 мес. Исключение составляет метод одномоментной отмены, применяемой в случаях, резистентных к терапии [Авруцкий Г. Я., 1979].

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЙ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС), описанный в 1968 г. J. Delay, P. Deniker, — наиболее тяжелое осложнение нейролептической терапии, заканчивающееся смертью в 16...40% случаев [Weinberger D. et al., 1977, 1978; Lichtigfeld F., 1984; Surmont D. et al., 1984, и др.]. По данным M. Ansseau и соавт. (1986), ЗНС наблюдается в 0,5% случаев лечения нейролептиками.

Этот синдром может развиваться в самые различные сроки с момента начала лечения — от 2 дней до многих месяцев

[Khan A. et al., 1985]. ЗНС наблюдается при применении обычных доз различных нейролептиков — галоперидола, трифтазина, тезерцина, аминазина, триседила. В одном из 19 наблюдавшихся нами случаев имела место непереносимость нейролептиков, относящихся к разным химическим классам: впервые ЗНС развился при приеме галоперидола, во второй раз — при назначении дроперидола, а затем на фоне лечения аминазином, и еще через 2 нед после отмены аминазина аналогичные симптомы возникли после 3-й инъекции пипольфена (дипразина). Аналогичная непереносимость ряда препаратов (аминазин, галоперидол, бензотропин), выражающаяся в развитии ЗНС, описана R. Berstein в 1979 г.

Иногда ЗНС развивается спустя несколько дней после отмены психофармакологических препаратов [Cope C., Gredd E., 1983; Surmont D. et al., 1984]. Описаны различные варианты проявления ЗНС — внезапное или на фоне постепенного усиления выраженности неврологических побочных проявлений терапии нейролептиками.

Клиническая картина характеризуется вначале гипертермией, а затем быстро нарастающими нарушениями сознания, повышением мышечного тонуса, дискинезиями, выраженными вегетативными нарушениями, изменением сосудистого тонуса (снижение или подъем артериального давления), тахикардией, глазодвигательными расстройствами, угнетением глотания, изменениями дыхания.

Выраженность этих симптомов в каждом отдельном случае весьма вариабельна; некоторые из них явно превалируют, а другие менее выражены. Иногда тяжесть состояния усугубляется развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), некроза мышц, нарушениями КОС, водного и электролитного баланса, острой почечной недостаточностью, а также состоянием, квалифицируемым как некардиогенный отек легких [Bourgois M. et al., Bernstein R., 1979; Fuzeau R., Mao M., 1982; Kleinknecht D. et al., 1982; Dalman J., 1984; Hilpevt F. et al., 1984].

Несмотря на крайнюю вариабельность клинического течения ЗНС, возникающие при нем симптомы могут быть объединены в 3 группы: нарушения сознания; резкие изменения гомеостаза; мышечная гипертония и дискинезии.

Нарушения сознания носят различный характер. Наряду с чаще всего описываемым постепенным развитием сопора или комы, в отдельных случаях наблюдаются своеобразные формы угнетения сознания — акинетический мутизм и синдром «замыкания» или «изоляции» — Loced in syndrom [Renford E. et al.,

1985; собственные наблюдения][1]. Причиной акинетического мутизма считают нарушение импульсации в системе ретикулярной формации, таламо-кортикальных связей и медиобазальных отделах лобных долей. Синдром замыкания или изоляции — результат дезинтеграции невронаьных систем, координирующих функции ядер ствола и спинальных структур с корой больших полушарий. Иногда на начальной стадии ЗНС преобладают состояния измененного сознания — галлюцинаторно-бредовой синдром, обусловленный, как принято считать, нарушением функционирования лимбических структур на фоне дезорганизации функций коры [Попова Л. М., 1983; Sulcava R., Kovanen J., 1983].

Резкие изменения гомеостаза полиморфны — прежде всего гипертермия, а также гипергидроз, тахикардия, артериальная гипертензия или резкая гипотензия (коллапс), тахипноэ, вазомоторные нарушения на периферии, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, приводящая к дегидратации полиурия, лейкоцитоз, увеличение СОЭ, повышение активности трансаминаз, альдолазы и креатинфосфокиназы при отсутствии воспалительного процесса и органных поражений. Основой столь грубых и сочетанных нарушений является дезинтеграция невронаьных структур ствола мозга, гипоталамуса и объединяющей их системы ретикулярной формации.

Мышечная гипертония и дискинезии, как указывалось выше, возникают в результате дезинтеграции моторики на уровне полосатого тела, ядер среднего мозга и в системе ретикулярной формации. Такие объяснения подтверждаются двумя часто обнаруживаемыми при наиболее тяжелых формах ЗНС клиническими феноменами: разгибательной позой нижних конечностей и резким сгибанием верхних конечностей, а также нарушением функции глазодвигательных мышц. Они свидетельствуют не только об определенной локализации патологического очага, но и о развитии отека мозга.

Серьезнейшей предпосылкой к развитию гипоксического отека мозга являются развивающиеся при ЗНС нарушения дыхания, обусловленные сочетанием двух патологических феноменов: 1) нарушение центральной регуляции, возникающей при угнетении сознания; 2) дезорганизация акта дыхания из-за дискине-

---

[1] Акинетический мутизм («бодрствующая кома») — при отсутствии речи, активных движений и четкой реакции на болевые раздражения глаза открыты, что создает ложное впечатление о сохранности сознания.

Синдром замыкания или изоляции (состояние деафферентации) — ясное сознание, однако полная утрата речи и двигательных функций. Иногда сохраняются только функции отдельных глазодвигательных мышц и путем смыкания век возможен самый элементарный контакт с больным.

зий в периоральной области, мышцах гортани и гипертонуса мускулатуры, участвующей в экскурсии грудной клетки. Изменение газообмена неизменно ведет к нарушению КОС. Кроме того, в формировании отека мозга определенную роль играют одновременно проявляющиеся изменения водного и электролитного баланса, обусловленные постоянным элементом ЗНС — гипертермией. В этой связи следует учитывать и дегидратацию, сопровождающуюся как гиповолемией, так и гиперосмолярностью плазмы. При этих условиях в сочетании с гипоксией создаются еще более серьезные предпосылки к резким нарушениям микроциркуляции в капиллярной системе мозга, т. е. к включению вазогенного компонента отека мозга. В формировании отека мозга существенную роль играет и токсический компонент, связанный с непосредственным действием нейролептиков. Роль отека мозга в клинической картине ЗНС подтверждена наблюдениями относительно резкого улучшения состояния больных после введения противоотечных средств [Khan A., 1985]

Таким образом, злокачественный нейролептический синдром представляет собой бурно протекающую интоксикацию обычными дозами нейролептиков в условиях быстро возникающей их непереносимости.

В наибольшей степени при ЗНС дезорганизуются структуры лимбико-ретикулярного комплекса; вторично формируется отек мозга. Причины проявляющейся на любом этапе лечения нейролептиками непереносимости, а тем более механизмы ЗНС, наблюдающегося после их отмены, остаются невыясненными.

Чаще всего начало ЗНС связано не столько с величиной дозы, как это отмечается некоторыми авторами, сколько с началом терапии и изменением дозировок в сторону как резкого повышения, так и быстрой отмены. Что касается тяжести течения, то она, видимо, может зависеть от дозы препарата и длительности его применения.

По первым симптомам начинающегося осложнения нередко бывает трудно предсказать — насколько тяжелым будет его течение. В связи с этим при повышении температуры тела, не связанном с интеркуррентными заболеваниями у больных, получающих нейролептики, следует немедленно отменять психофармакологические средства и назначать адекватную терапию, корригирующую возникающие расстройства.

Диагностика ЗНС, если он развивается во время лечения нейролептиками, обычно не вызывает трудностей. Однако, учитывая наиболее ранний симптом — гипертермию, которая сопровождает остальные проявления ЗНС, а часто сохраняется и после его купирования, следует проводить обследование, ориентированное на выявление воспалительных (септических) очагов.

Дифференциация ЗНС от острой фебрильной кататонии, которая также проявляется сходными соматическими симптомами, основывается на различиях психопатологической картины и отсутствии при острой фебрильной кататонии специфических для ЗНС изменений мышечного тонуса и дискинезий.

Синдром злокачественной гипертермии — редкое осложнение при применении миорелаксанта дитилина (листенона) и ингаляционных наркотиков — отличается от ЗНС отсутствием сопутствующих гипертермии выраженных вегетативных нарушений, изменений сознания и мышечно-дистонических синдромов. Синдром злокачественной гипертермии развивается непосредственно после оперативных вмешательств и хирургических манипуляций, перед которыми вводится дитилин.

При возникновении ЗНС у больных, прекративших прием нейролептиков, возникает необходимость дифференциальной диагностики с менингоэнцефалитом. При последнем обычно обнаруживаются симптомы раздражения мозговых оболочек и изменения в ликворе, что нехарактерно для ЗНС.

Место ЗНС в ряду других неврологических осложнений нейролептической терапии. При синдромологическом анализе рассматриваемого осложнения нейролептической терапии прежде всего обращает на себя внимание сходство симптоматики с обычными проявлениями побочного нейролептического эффекта, в частности с экстрапирамидно-психотическими обострениями кататонического характера с акинезией, повышением мышечного тонуса, симптомом «зубчатого колеса», ступором, преходящим мутизмом, явлениями каталепсии.

Не является необычной для побочного нейролептического эффекта и вегетативная симптоматика, более ярко выраженная при лечении алифатическими производными фенотиазина и в меньшей степени — при использовании пиперазиновых фенотиазинов и бутирофенонов.

Особое место, на первый взгляд, занимает лихорадочная реакция. Однако не следует забывать, что в первые годы клинического применения аминазина во многих работах упоминалось о повышении температуры до 38...39° С на 8...10-й дни лечения длительностью до суток. P. Garmany и соавт. (1954) наблюдали кратковременное повышение температуры у 10% больных, леченных аминазином. Известен и гипертермический побочный эффект лепонекса. Некоторые исследователи считают, что умеренными гипертермическими свойствами обладают многие нейролептики, особенно с выраженой седативной, умеренной антипсихотической и каталептогенной активностью, но их действие не регистрируется из-за того, что измерению температуры в психиатрической клинике не уделяется должного внимания. Таким

образом, нарушения терморегуляции также не являются принципиально новым симптомом побочного эффекта нейролептической терапии, хотя в случае ЗНС определяют новую ступень — «малигнизацию» побочной реакции.

Нам приходилось наблюдать случаи, когда ухудшение состояния больных при нейролептической терапии определялось нарастанием выраженности акинето-гипертонического и гиперкинето-гипертонического синдрома (с акатизией и гиперкинезами), ступором, оцепенелостью, мутизмом. Температура тела оставалась нормальной. Отмена нейролептиков, энергичная терапия корректорами и инфузиями плазмозамещающих жидкостей купировали побочный эффект. Через 1...3 нед больным вновь назначили нейролептики и возникал сходный экстрапирамидно-психотический синдром с лихорадочной реакцией, т. е. типичный ЗНС со среднетяжелой формой течения.

Эти наблюдения, с одной стороны, демонстрируют принципиальную возможность прогнозирования возникновения ЗНС при появлении соответствующей «продромальной» или, вернее, угрожающей симптоматики. С другой стороны, они показывают возможность перехода транзиторного обострения, возникающего в процессе нейролептической терапии, в ЗНС. По-видимому, в этих случаях своевременная отмена нейролептической терапии и назначение корригирующего лечения останавливали развитие ЗНС на стадии, предшествующей появлению лихорадочной реакции.

Можно полагать, что в определенных условиях, при повышенной биохимической чувствительности подкорковых структур, транзиторные обострения побочного эффекта нейролептической терапии имеют тенденцию к усложнению и углублению. «Малигнизация» побочного эффекта характеризуется появлением, наряду с экстрапирамидной симптоматикой, нарушений сознания, возникновением или заметным усилением вегетативных расстройств с нарушениями терморегуляции.

В зависимости от тяжести процесса клинически наблюдаются типичные случаи ЗНС или редуцированные варианты, близкие по симптоматике к хорошо известным проявлениям побочного неврологического эффекта нейролептической терапии, но сопровождающиеся субфебрильной реакцией. Эти состояния, качественно сходные как со злокачественным нейролептическим синдромом, так и с обычными случаями побочного неврологического эффекта, трудно назвать злокачественными как по характеру течения, так и по прогнозу.

Нам представляется, что наиболее приемлемым обозначением для рассматриваемой группы осложнений психофармакотерапии является термин «острая фебрильная нейролептическая энцефа-

лопатия», так как при этом наблюдается поражение различных мозговых структур, проявляющееся нарушениями сознания, экстрапирамидными и вегетативными (в том числе терморегуляционными) расстройствами. ЗНС является лишь частным случаем — тяжелым вариантом энцефалопатии.

Как известно, побочный неврологический эффект нейролептической терапии даже при применении одинаковых препаратов проявляется у больных по-разному как синдромологически (паркинсонизм, гиперкинезы и т. д.), так и в смысле остроты и выраженности клинических проявлений, что отражает особенности реагирования организма того или иного больного. При определенной чувствительности центральных нервных структур побочный неврологический эффект может характеризоваться умеренными экстрапирамидно-психотическими обострениями, сопровождающимися нарушениями терморегуляции. Эту стадию развертывания побочного эффекта уже можно обозначить как острую фебрильную нейролептическую энцефалопатию. Дальнейший этап «малигнизации» привносит в клиническую картину побочного эффекта выраженные нарушения мышечного тонуса, вегетативных функций, более глубокие нарушения сознания, фебрильную и даже гиперпиретическую реакцию, т. е. развивается тот вариант энцефалопатии, который известен в литературе под названием злокачественного нейролептического синдрома.

Следует отметить, что как при ЗНС, так и при более легких вариантах энцефалопатии необязательно наличие всех перечисленных выше функциональных нарушений. В одних случаях слабо представлены нарушения мышечного тонуса, в других — вегетативные расстройства. Облигатной является лишь лихорадочная реакция.

Прогноз в значительной степени определяется степенью нарушения сознания.

Неотложная терапия ЗНС. При выявлении на фоне лечения выраженной гипертермии, а тем более при первых симптомах ЗНС, нейролептики отменяются. Дальнейшие мероприятия должны проводиться с учетом того, что ЗНС — неотложное состояние, вызванное дезорганизацией функции стволовых структур и лимбико-ретикулярного комплекса и вторично развивающимся отеком мозга. Меры экстренной терапии следует выделить в 2 группы:

— недифференцированное лечение, экстренно назначаемое всем больным в любом отделении;

— лечебные мероприятия, проводимые в зависимости от состояния дыхания, гемодинамики, водного баланса и некоторых других показателей.

При неэффективности недифференцированного лечения больные экстренно переводятся в отделение интенсивной терапии ближайшей больницы.

Недифференцированная терапия — препараты, нормализующие центральную регуляцию, и антигипоксанты — средства, ограничивающие повреждающее действие гипоксии на мозговые структуры.

Для уменьшения возбудимости лимбико-ретикулярного комплекса и гипоталамических структур внутривенно медленно (за 3...5 мин) вводится 10...20 мг седуксена в 20 мл 40% раствора глюкозы. При быстром введении седуксен может угнетать дыхание. Инъекции при необходимости могут быть повторены 3—4 раза в сутки.

Для уменьшения повреждающего действия гипоксии на структуры мозга при ЗНС показаны пирацетам (ноотропил) и оксибутират натрия. Пирацетам повышает мозговой кровоток, увеличивает продукцию АТФ и потребление глюкозы, активизирует тканевое дыхание на уровне митохондрий. Вводится внутривенно или внутримышечно по 2...4 г 2—3 раза в день. Оксибутират натрия способствует элиминации молочной кислоты, уменьшает выраженность ацидоза, поддерживает окислительные процессы в мозге на оптимальном уровне, оказывает седативное действие. При ЗНС используются дозы, не вызывающие наркотического эффекта, — 3...4 мл 20% раствора на 10 мл изотонического раствора, вводятся медленно (за 2...3 мин). Инъекции могут быть повторены в 2—3 раза в сутки.

Назначение барбитуратов, также относящихся к антигипоксантам, для купирования ЗНС не показано. Это связано с тем, что барбитураты потенцируют действие нейролептиков. Кроме того, барбитураты в определенной мере угнетают дыхание и снижают артериальное давление и сердечный выброс, способствуют повышению вязкости крови. Влияние барбитуратов на артериальное давление особенно нежелательно при артериальной гипотензии, наблюдаемой у некоторых больных с ЗНС, а также при умеренной гипертензии, ибо снижение давления в этих условиях уменьшает уровень почечной фильтрации, что противопоказано при отеке мозга, когда необходимо поддерживать диурез на максимально достижимом уровне.

Неспецифическая терапия проводится врачами отделения интенсивной терапии совместно с психиатром. Конкретный объем и направления лечения определяются состоянием дыхания, гемодинамики, водного и электролитного баланса, КОС, коагуляционных показателей крови.

Коррекция нарушений дыхания необходима при следующих симптомах, свидетельствующих о дыхательной недостаточности:

резкий цианоз, двигательное возбуждение, тахикардия, характерные изменения акта дыхания (одышка инспираторного типа, активное участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры, выраженное сокращение, «втягивание» межреберных мышц). При неэффективности комплекса реанимационных приемов для восстановления проходимости верхних дыхательных путей прибегают к интубации трахеи[1]. При крайней выраженности и длительности нарушений дыхания иногда больные переводятся на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ).

Мероприятия по нормализации гемодинамики определяются в первую очередь уровнем артериального давления.

При коллапсе — острой сосудистой недостаточности (гипотензия, тахикардия), сопровождающей ЗНС, показано введение плазмозаменяющих, дезинтоксикационных жидкостей и кортикостероидных гормонов. В этих случаях не показаны адреналин и норадреналин, применяемые при острой сосудистой недостаточности, вызываемой другими причинами.

Из плазмозаменяющих жидкостей при ЗНС наиболее эффективны гемодез (внутривенно капельно со скоростью 40...60 кап/мин; разовая доза — 200...300 мл), плацентарный альбумин (внутривенно капельно; разовая доза — 100 мл 20 раствора), лактасол (внутривенно капельно до 1...1,5 л/сут) и полидез (внутривенно капельно по 10...15 мл/кг 1—2 раза в сутки). Преимущества перечисленных плазмозаменителей перед другими заключается в том, что они обладают столь необходимым при ЗНС активным дезинтоксикационным действием, восполняют объем циркулирующей крови, не вызывая при этом усиленного диуреза.

В зависимости от степени выраженности острой сосудистой недостаточности кортикостероидные гормоны назначаются в следующих дозах: дексаметазон — однократно 50...70 мг, а затем по 4...8 мг через каждые 3 ч; преднизолон — однократно от 15...30 до 80...100 мг, а затем по 5...10 мг каждые 3 ч; гидрокортизон — от 25...50 мг до 150...300 мг/сут [Бунатян А. А., 1982; Гологорский В. А., 1982; Gobiet W., 1980].

Купирование артериальной гипертензии достигается внутривенным (медленным!) или внутримышечным введением гемитона — по 0,15...0,3 мг или рауседила — по 2,5 мг. Назначение лазикса (фуросемида) неоправдано, так как он оказывает нерезкий гипотензивный эффект, причем за счет повышения диуреза, что в условиях гипертермии крайне нежелательно, так как при

---

[1] Показаниями к интубации трахеи являются: угнетение сознания в форме комы или сопора; тахипноэ — частота дыхания свыше 35...40 в 1 мин; выраженные формы нарушений ритма и глубины дыхания [Виленский Б. С., 1986].

повышении температуры тела на 1°C потеря жидкости возрастает на 150...200 мл/сут.

Меры по борьбе с гипертермией — существенный компонент экстренной терапии ЗНС. Гипертермия способствует дигидратации, сдвигам электролитного баланса, уменьшению объема циркулирующей крови, нарушениям микроциркуляции в капиллярной системе, изменениям коагуляционных свойств крови (иногда в форме синдрома ДВС), снижению биологической активности белков в организме. Гипертермия при ЗНС обусловлена нарушением терморегуляции на уровне гипоталамических структур, а поэтому обычные жаропонижающие (анальгин, реопирин или пирабутол) в этих случаях, как правило, неэффективны. Определенным антипиретическим эффектом обладает седуксен в указанных выше дозах. При тяжелом течении ЗНС показана краниоцеребральная гипотермия с помощью специальных аппаратов («Холод-2ф» и «Флуидо-Краниотерм»). Процедура проводится в отделениях интенсивной терапии. Краниоцеребральная гипотермия способствует уменьшению повреждающего воздействия гипоксии на мозг, нормализации дыхания, кровообращения, купирует развитие отека легких.

Резкая дегидратация, вызываемая гипертермией, одышкой и отчасти форсированным диурезом, обусловленным резкой артериальной гипертензией, может при наиболее тяжелых и длительно текущих формах ЗНС достигать степени «водного истощения» (последнее, в свою очередь, поддерживает гипертермию). Признаками «водного истощения» являются полиурия, сменяющаяся олигурией (диурез меньше 500 мг/сут); жажда, сухость слизистых оболочек и кожи, уменьшение саливации, снижение тургора кожи, повышение концентрации электролитов в плазме, повышение осмолярности плазмы и гематокрита.

Экстренная терапия при резкой дегидратации — капельное введение 5% раствора глюкозы в количествах, обеспечивающих восстановлсние нормальной осмолярности плазмы (290 ммоль/л), снижение концентрации натрия в плазме до 140 ммоль/л, восстановление нормального гематокрита (у мужчин — 40...54%, у женщин — 37...47%) и увеличение диуреза.

Необходим строгий контроль за объемом вводимой и выводимой жидкости. Нормальная потребность человека в воде (жидкости) составляет в зависимости от массы тела и возраста от 1000 до 2500 мл, а общее суточное выделение воды (моча, потовыделение, перспирационные потери) равно 2200...2600 мл. При ЗНС должна специально учитываться потеря жидкости, в том числе и из-за повышенной температуры тела.

Тесно связано с водным балансом ионное равновесие. При ЗНС первостепенное значение придается изменениям содержа-

ния кальция. Повышенное в условиях дегидратации содержание кальция в плазме (норма 2,5 ммоль/л) влечет за собой повышение мембранной проницаемости миофибрилл, увеличение концентрации ионов кальция в поперечно-полосатой мускулатуре и вследствие этого дезорганизацию механизмов «сокращение — расслабление». Возникающие изменения расцениваются как определяющая причина развития мышечной ригидности, пластического гипертонуса, а также считается фактором, поддерживающим гипертермию [Ranford E. et al., 1985]. Высказанная ими гипотеза подтверждается успешным применением при ЗНС миорелаксанта — дантролена. Вместе с тем нет оснований согласиться с A. Khan и соавт. (1985), что основной, определяющей причиной развития ЗНС является нарушение обмена мышечного белка.

Меры по купированию отека мозга при ЗНС отличаются от таковых при других патологических процессах, вызывающих острое повышение внутричерепного давления. Для купирования отека мозга при ЗНС не могут использоваться обычно назначаемые препараты (гиперосмотические диуретики, салуретики, диакарб), так как все они обладают низким дегидратирующим действием. Приходится ограничиться назначением кортикостероидов в указанных выше дозах.

При развитии синдрома ДВС в отделении интенсивной терапии лечение проводится под контролем коагуляционных показателей крови по специальным схемам [Рябов Г. А., 1982].

Приведенные данные характеризуют необходимость при ЗНС комплексной интенсивной терапии с использованием ряда методов и приемов, не входящих в компетенцию психиатров. Резко расширившиеся за последние годы возможности лечения позволяют уменьшить тяжесть течения и летальность при ЗНС — опасном для жизни осложнении нейролептической терапии.

Продолжение терапии после купирования соматоневрологических расстройств осуществляют, начиная с малых доз нейролептиков из других химических групп. Нормальная переносимость нейролептиков, вызвавших ЗНС, может наступить через несколько недель, однако иногда непереносимость сохраняется многие месяцы.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НЕЙРОЛЕПТИКОВ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Под лекарственным взаимодействием понимают видоизменение действия медикамента другим химическим веществом экзогенного происхождения независимо от того, является ли это

видоизменение полезным или нежелательным (побочным). Оно проявляется не в простом сложении эффектов каждого из компонентов, характерных для их изолированного применения, а в потенцировании, т. е. в превышении ожидаемого суммарного эффекта, или же, наоборот, в ослаблении фармакологической активности одного или обоих компонентов лекарственной комбинации.

Взаимодействие психотропных средств осуществляется с помощью четырех механизмов: изменения абсорбции; изменения воздействия на рецепторы; изменения биотрансформации (метаболизма) препарата; изменения экскреции. На современном уровне знаний механизмы развития конкретных лекарственных взаимодействий в основном известны, хотя в отдельных случаях это остается неясным.

Нарушение *всасывания (абсорбции)* в желудочно-кишечном тракте при лекарственном взаимодействии происходит либо вследствие адсорбции одного препарата на физико-химической структуре другого, либо в результате изменения pH среды. Нейролептические препараты адсорбируются на гель-структурах антацидов. Вследствие этого нарушается всасывание нейролептика и соответственно снижается эффективность терапии. Особенно четко это показано на примере аминазина. Концентрация аминазина в крови при комбинированном приеме с антацидами снижается более чем на 20% по сравнению с некомбинированным приемом [Fann W. et al., 1973]. При необходимости уменьшить кислотность желудочного сока в этих случаях вместо алмагеля, фосфалугеля и других антацидов гельного типа предпочтительны антациды ионного типа (смесь Бурже, глицин, углекислый кальций и т. п.). Нарушение всасывания имеет место и при назначении нейролептиков с ионообменными смолами (холестирамин), используемыми для лечения гиперхолестеринемии.

Для повышения нейролептического эффекта можно в этих случаях повысить дозу нейролептика или же назначать его не ранее чем через 1...2 ч после предыдущего приема антацида и за 2 ч до последующего приема.

В качестве примера *«соревнования за рецепторы»* можно привести конкурентный антагонизм нейролептиков, обладающих α-адренолитическим действием (аминазин, дипразин, тиоридазин и др.), с центральными α-адреномиметиками (клофелин, допегит и др.), в результате чего уменьшается гипотензивный эффект последних. Кроме того, при этом сочетании усиливается побочный эффект гипотензивных средств (расстройства сосудистой регуляции периферического генеза, седативное действие и выраженность неврологических нарушений). Имеются указа-

ния на то, что допегит потенцирует лечебное действие нейролептиков, в частности галоперидола [Risch C. et al., 1981].

Аминазин и другие фенотиазины, а по некоторым данным и галоперидол, нарушая обратный захват катехоламинов в синапсе, снижают антигипертензивное действие гуанетидинов — изобарина, исмелина [Risch C. et al., 1981].

При совместном назначении нейролептических средств, обладающих седативными свойствами, и противосудорожных средств в результате синергизма усиливается угнетающее действие на ЦНС. Кроме того, фенотиазины увеличивают концентрацию в крови дифенина за счет влияния на его печеночный метаболизм.

Некоторые фенотиазиновые нейролептики (аминазин, тизерцин) потенцируют анальгетические свойства наркотических анальгетиков, но при их совместном применении имеется риск развития тяжелой гипотензии и угнетения дыхания. В то же время C. Risch и соавт. (1981) указывают, что такие препараты, как дипразин (пипольфен), этаперазин, метеразин, модитен, трифтазин, обладают антианальгетическими свойствами. Противоречивые данные по этому вопросу имеются в отношении резерпина [Risch C. et al., 1981]. Нейролептические препараты потенцируют эффект снотворных (особенно барбитуратов), седативных, ряда средств для наркоза (например, тиопентала).

Алифатические производные фенотиазина могут извращать прессорное действие адреналина, усиливать адренолитический эффект таких препаратов, как фентоламин, тропафен. И в том и в другом случае наблюдается тяжелая гипотензивная реакция.

Комбинированное применение фенотиазинов и хинидина может привести к усилению угнетающего влияния на миокард.

При лекарственном взаимодействии нейролептиков трициклических антидепрессантов, в частности при совместном назначении амитриптилина и препаратов фенотиазинового ряда, может в среднем на $^1/_3$ увеличиться концентрация нейролептика в плазме крови, а также увеличиться и концентрация антидепрессанта. Соответственно усиливается их основное психотропное действие. Подобное сочетание позволяет сократить терапевтические дозы как нейролептиков, так и антидепрессантов.

Вместе с тем необходимо при этом учитывать, что алифатические, пиперидиновые производные фенотиазина и некоторые другие нейролептики обладают собственными холинолитическими свойствами, которые суммируются с действием других холинолитиков (антипаркинсонические средства, атропин, скополамин и др.). Особенно чувствительны к холинолитическому действию пожилые люди. При сочетании фенотиазинов с другими

холинолитиками у них часто развиваются спутанность сознания, делириозные явления, возбуждение, лихорадка, задержка мочи, обостряется глаукома. Близко к этому осложнение, возникающее у больных пожилого возраста при комбинированной терапии нейролептиками и антидепрессантами (тимонейролептический синдром). Делириозные расстройства в этих случаях не выражены, в то время как вегетативно-сосудистые нарушения столь серьезны, что могут представлять угрозу для жизни больного. При комбинированном назначении фенотиазинов с холинолитиками центрального действия риск возникновения холинолитического делирия заметно меньше, чем при использовании периферических холинолитических средств.

Периферические холинолитические симптомы купируются с помощью прозерина, центральные — физостигмином.

Производные фенотиазина усиливают тахикардию, вызываемую сосудорасширяющими средствами (гидралазин — апрессин, миноксидил, нитропруссид натрия, диазоксид) и α-адреноблокаторами. Вследствие блокады дофаминовых рецепторов нейролептические средства являются антагонистами антипаркинсонических препаратов типа леводопа.

При сочетании резерпина с медикаментами, обладающими холиномиметическим, симпатолитическим, адреноблокирующим, отрицательным ино- и хронотропным действием, может произойти резкое угнетение симпатической системы вследствие суммации центрального и периферического действия с усилением холиномиметических эффектов в органах с двойной иннервацией, особенно в сердце, что выражается в резком замедлении сердечного ритма.

При длительном применении резерпина истощаются запасы катехоламинов в синапсах и снижается прессорное действие симпатомиметиков непрямого действия (эфедрин, амфетамин, тирамин и др.), которые неэффективны при гипотензии, вызванной резерпином. В то же время симпатомиметики прямого действия (адреналин, норадреналин, метазон) из-за гиперчувствительности рецепторов могут вызвать неожиданно сильный и опасный прессорный эффект, в связи с чем их применение при резерпиновой гипотонии надо начинать осторожно, с малых доз.

У больных, предварительно леченных препаратами резерпинового ряда, во время наркоза могут наблюдаться артериальная гипотензия вплоть до коллапса, брадикардия вплоть до внезапной остановки сердца, инфаркт миокарда, тромбозы мозговых сосудов, острый отек легких. Так как действие нейролептиков типа резерпина продолжается несколько недель и даже дольше, рекомендуется прекращать лечение резерпиновыми препаратами за месяц до предполагаемого оперативного вмешательства.

Однако предварительное лечение резерпином не является абсолютным противопоказанием к операции. Необходимо лишь соблюдать меры предосторожности: вводить в высоких дозах холинолитики, применять для наркоза средства, в наименьшей степени снижающие функции сердечно-сосудистой системы, иметь в распоряжении средства для борьбы с коллапсом.

Аминазин замедляет *биотрансформацию и экскрецию* анаприлина (обзидан, индерал) и усиливает тем самым его фармакологический эффект. В свою очередь, анаприлин угнетает метаболизм аминазина. Таким образом, при совместном назначении этих препаратов следует учитывать возможность выраженной гипотензивной реакции, повышенного седативного эффекта и т. д. По некоторым данным, нейролептики потенцируют действие жаропонижающих и ослабляют активность гипогликемических средств. W. Leary и A. Reyes (1984) отмечают, что при сочетании модитена, галоперидола и тиоридазина с диуретиками существует вероятность развития синдрома непропорциональной секреции антидиуретического гормона. При назначении таких комбинаций следует наблюдать за больными, чтобы своевременно предупредить синдром водной интоксикации (сонливость, головная боль, анорексия, тошнота, рвота, депрессия и потеря сознания).

Следует также учитывать, что совместное применение фенотиазиновых нейролептиков и диуретиков тиазинового ряда (гипотиазид) может вызвать значительную гипотонию. Резерпин потенцирует мочегонный эффект гипотиазида.

Комбинированное назначение фенотиазиновых нейролептиков и непрямых антикоагулянтов (неодикумарин, фенилин и др.) может привести к гипопротромбинемии и снижению коагуляционных свойств крови. Это объясняется конкурентным распадом указанных препаратов, обусловленным одними и теми же ферментами печени. Галоперидол, напротив, уменьшает противосвертывающее действие непрямых антикоагулянтов благодаря своему свойству катализировать ферменты.

Из других побочных эффектов, вызванных лекарственной несовместимостью, следует упомянуть описанный J. James и соавт. (1983) агранулоцитоз со смертельным исходом при лечении хлорпромазином (аминазином) и циметидином. По мнению авторов, аминазин препятствует проникновению тимидина в клетки костного мозга, блокирует синтез ДНК и ингибирует ферменты биосинтеза пиримидинов. Токсическое действие циметидина связано с его сульфоксидацией в печени. Двойной гематотоксический эффект приводит к тяжелой агранулоцитарной реакции.

Глава 2

АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Понятие «депрессия» объединяет болезненные состояния с ведущей симптоматикой нарушения психики в форме подавленного настроения. По происхождению депрессии могут быть эндогенными (например, при циклотимии, маниакально-депрессивном психозе, шизофрении и др.) или экзогенными (при реактивных, соматогенных, инфекционных, интоксикационных воздействиях). Выраженные депрессивные состояния характеризуются, помимо сниженного (подавленного) настроения, уменьшением двигательной активности, замедленностью психических процессов. При этом может отмечаться отрицательная реакция, уничтожающая оценки собственной личности, или уничтожающая оценка внешнего мира, либо уничтожающая оценка будущего [Снежневский А. В., 1981]. Клиническое «усложнение» депрессивного синдрома заключается в появлении психопатологических или психотических явлений, не свойственных депрессиям,— астенического или ипохондрического состояний, навязчивостей, бреда, галлюцинаций. Обычно это находит выражение в обозначении синдрома (астено-депрессивный, депрессивно-ипохондрический, депрессивно-параноидный и др.).

В клинической практике чаще наблюдаются не выраженные депрессии, а депрессии средней и слабой степени выраженности. Для депрессии слабой степени выраженности характерны печальное выражение лица, грустные интонации в беседе, жалобы на грусть или «отсутствие бодрости» и «скуку», ограничение пессимистических переживаний конфликтной ситуацией или заболеванием, плохим самочувствием. Как правило, при этом отмечаются переоценка реальных трудностей и сохранение критического отношения к состоянию. Депрессии средней степени выраженности отличаются однообразной мимикой, характерной «позой уныния» (опущенные плечи, направление взора вниз), жалобами на подавленное, упадническое настроение, на вялость и неприятные ощущения в теле. Ситуация и планы оцениваются мрачно, критики к состоянию нет. Слабые и средней степени депрессивные состояния обусловливаются в основном реактивными переживаниями, соматическими болезнями, личностными особенностями (например, непсихотическими декомпенсациями психопатии, невропатиями).

В силу значительной частоты депрессивные состояния являются серьезной проблемой современной медицины. Например, в США ежегодно регистрируется свыше 25 млн рецептов только на трициклические антидепрессанты. При этом большинство ре-

цептов выписывают не психиатры, а терапевты, дерматологи, гинекологи, невропатологи, хирурги и врачи других специальностей. Например, существуют клинически апробированные методики применения антидепрессантов при ИБС, остром инфаркте миокарда, длительном резистентном болевом синдроме, послеоперационном обезболивании и т. п. [Каркищенко Н. Н., 1980], а также при невралгиях различного происхождения [Livingston B. et al., 1981]. Роль антидепрессантов в последнее время стала увеличиваться в связи с описанием «скрытых» или «замаскированных» депрессий. Под последними понимают такие депрессии, которые проявляются соматическими нарушениями — «масками» сердечно-сосудистыми, желудочно-кишечными, отчасти эндокринными либо астеническими или апатоабулическими состояниями. По данным некоторых авторов, до 15...25% всех амбулаторных обращений к терапевту обусловлено замаскированными депрессиями. Чрезвычайно важно, что лечение таких больных неэффективно, пока не назначаются антидепрессанты.

В группу антидепрессантов включаются различные по химическому строению вещества с преимущественным адренергически-эрготропным эффектом. Антихолинергические проявления, сопровождающие лечение этими медикаментами, обозначают как тимолепсия (по аналогии с нейролепсией). Сочетанное действие тимолептиков и нейролептиков обозначается как «тимонейролепсия».

Обобщенная клиническая характеристика антидепрессантов включает следующие основные особенности их действия:

— неврологические — благоприятное действие на гипокинетический синдром, повышение судорожной готовности, резкая выраженность вегетативных реакций;

— психические — повышение болезненно заторможенной двигательной активности; почти специфическое действие на депрессивное настроение независимо от его этиологии; улучшение концентрации внимания, ускорение процесса мышления, антипсихотическое действие, отсутствие расстройств сознания; при маниакально-депрессивном психозе способствуют переходу депрессий в маниакальную фазу, провоцируют галлюцинации и психотический страх, усиливают латентную тягу к самоубийству [Киров К., Темков К., 1971].

Показаниями к применению антидепрессантов являются: в психиатрической практике — депрессивные состояния эндогенной этиологии (циклотимия, маниакально-депрессивный психоз, шизофрения), реактивная депрессия, инволюционная меланхолия, органические заболевания ЦНС с депрессивными проявлениями, сосудистые психозы с клинической картиной депрессии,

депрессии в результате назначения нейролептиков и корректоров; в неврологической практике — полиартриты, невралгии, а в терапевтической практике, кардиологии, хирургии — снижение настроения, депрессии, в том числе и «скрытая» депрессия.

Противопоказаниями к применению антидепрессантов являются острое отравление алкоголем и барбитуратами, прогрессирующий атеросклероз, тромбофлебит, тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, хронический алкоголизм, заболевания почек и печени, глаукома.

Существуют различные классификации антидепрессантов. Ранее было принято делить их на две подгруппы — ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО) и трициклические антидепрессанты. В настоящее время условно различают: «типичные» (имипраминоподобные) трициклические антидепрессанты — имизин, амитриптилин, дамилен и др.; «атипичные» трициклические антидепрессанты — азафен, фторацизин и др.; четырехциклические антидепрессанты — пиразидол, инказан, мапротилин и др.; ингибиторы МАО — ниаламид и др.; антидепрессанты разных химических групп — тразодон, цефедрин и др. Классификация эта уязвима для критики, однако представляет определенные удобства для практических целей.

Основные подгруппы антидепрессантов в силу различных по механизмам и клинике побочных эффектов будут рассмотрены отдельно.

МЕХАНИЗМЫ ПОБОЧНЫХ ДЕЙСТВИЙ И ОСЛОЖНЕНИЙ

В развитии депрессивных состояний весьма существенная роль отводится дефициту моноаминов [Нуллер Ю. Л., 1981; McClure D., 1971]. Такая гипотеза явилась основанием для использования лекарств, способствующих накоплению, сохранению норадреналина, серотонина и дофамина в синаптических структурах и тем самым полноценному функционированию адренергических невронов и систем. Лекарства антидепрессивного действия оказывают различные действия на адренергические структуры.

Препараты, относящиеся к ИМАО, обладают в основном способностью подавлять активность моноаминооксидазы — фермента, вызывающего инактивацию моноаминов. Ингибирование МАО соответственно приводит к накоплению моноаминов, нормализации, усилению их активирующего влияния. Кроме того, ингибиторы МАО в определенной мере тормозят «обратный захват» серотонина и дофамина в пресинаптических пространст-

вах и функционально связанных с ними структурах нервных клеток. Феномен «обратного захвата» основан на том, что в норме МАО и аналогичные ей изоэнзимы инактивируют, по данным экспериментальных исследований, не более 10...30% общего объема высвобождающихся под влиянием нервных импульсов моноаминов, а остальные количества серотонина, дофамина, норадреналина подвергаются «обратному захвату» (поглощению) упомянутыми неврональными структурами.

Трициклические антидепрессанты стимулируют адренергическую активность коры исключительно за счет торможения «обратного захвата» моноаминов. Четырехциклические антидепрессанты (пиразидол, инказан) характеризуются сочетанием обоих фармакологических эффектов [Машковский М. Д., 1986].

Имеются данные о более интенсивном воздействии ИМАО на медиаторную активность норадреналина и серотонина, чем дофамина [Calne D., 1978]. Это объясняется способностью антидепрессантов мобилизовать норадреналин из тканевых депо в других органах, а также более выраженной активностью ИМАО в отношении подавления дезактивирующей активности фермента МАО-А. Действие другого фермента — МАО-В, дезаминирующего и окисляющего преимущественно дофамин (содержание последнего в мозге значительно превышает содержание норадреналина), в меньшей мере подавляется препаратами, относящимися к группе МАО.

Взаимодействие антидепрессантов с моноаминами осуществляется преимущественно на уровне структур, регулирующих адренергическую и дофаминергическую медиацию (лимбико-ретикулярный комплекс, гипоталамус, таламус и связанные с ними нейрональные образования, регулирующие моторику — красное ядро, черная субстанция, полосатое тело).

Изменения моноаминовой медиации (как обусловленные основным заболеванием, так и происходящие под влиянием антидепрессантов) не могут рассматриваться изолированно, без учета состояния ацетилхолинового обмена. Такая постановка вопроса обоснована двумя положениями. Во-первых, как показано в гл. 1, оптимальное функционирование неврональных систем возможно только в условиях определенного баланса между активностью адренергических, дофаминергических систем и холинергической системой. Во-вторых, многие антидепрессанты, помимо охарактеризованных свойств, обладают в той или иной мере выраженным холинолитическим эффектом [Progress in psychiatric drug..., 1976].

Общепризнано, что антидепрессанты типа ИМАО вначале оказывают резкое угнетающее влияние на содержание и активность моноаминов, а терапевтический эффект начинает прояв-

ляться только спустя определенное время после назначения антидепрессантов, т. е. по мере накопления этой группы нейромедиаторов. Этим объясняют «отставленную» эффективность МАО и неэффективность однократного назначения или использования малых доз. На этом этапе выявлена отчетливая активация холинергических систем.

Длительное лечение антидепрессантами часто влечет за собой стойкую гиперактивность адренергических систем, в той или иной степени сопряженную с дезорганизацией ацетилхолиновой медиации. Приведенные данные обосновывают характер различных побочных действий, наблюдающихся при лечении антидепрессантами.

К трициклическим антидепрессантам (ТАД) относятся производные иминодибензила — имизин (имипрамин, мелипрамин, тофранил и др.), монохлоримипрамин (анафранил, кломипрамин) и производные дибензоциклогептена — амитриптилин (триптизол и др.), дималеп (амитриптилина малеинат), нортриптилин. Такие препараты трициклической структуры, как протиаден, агедал, тримепримин, доксепин, синекван применяются значительно реже и обладают принципиально сходными, но заметно менее выраженными побочными эффектами по сравнению с имизином и амитриптилином. Фторацизин — трициклический препарат фенотиазиновой структуры — не нашел широкого применения в психиатрической практике, а его побочные эффекты напоминают таковые у фенотиазиновых нейролептиков и у ТАД (холинолитические свойства). Широко используемый, особенно в нашей стране, азафен, как правило, хорошо переносится больными. Четырехциклические антидепрессанты — пиразидол, тразодон, инказан, мапротилин, номифеназин — также хорошо переносятся больными, и их побочные эффекты в основном такие же, как и у ТАД.

СОМАТИЧЕСКИЕ И ПСИХИЧЕСКИЕ ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТАД

Частота побочных эффектов при лечении ТАД, по данным разных авторов, составляет 15...30% всех леченых больных [Lader M., 1983], но некоторые исследователи считают, что эти цифры преувеличены, ибо ряд соматовегетативных нарушений, которые могут приниматься за побочные явления, есть симптомы депрессии. При резко выраженной депрессии больные не предъявляют жалоб, так как у них преобладают депрессивные идеи и чувство тоски. По мере уменьшения депрессии появляются жалобы, которые нередко квалифицируются врачами как побочные эффекты. По данным Di Mascio и соавт. (1975), у по-

ловины больных депрессией еще до назначения амитриптилина отмечались такие соматовегетативные симптомы, обычно считающиеся характерными побочными явлениями антидепрессантов, как сухость во рту, сонливость, вялость, тремор, потливость, бессонница, головная боль, запоры, нарушения зрения. Расстройства, возникающие еще до лечения ТАД, но аналогичные их побочным эффектам, отметили и другие авторы [Mathew R. et al., 1980].

Многочисленными исследованиями показано, что метаболизм ТАД имеет значительные индивидуальные различия. Это отражается на уровне содержания антидепрессантов и продуктов их метаболизма в крови и в определенной мере объясняет несоответствие между дозой препарата и степенью выраженности побочных реакций.

В общем, несомненно, что серьезные побочные эффекты возникают лишь при передозировке ТАД на уровне токсических концентраций при высоких суточных дозах, особенно у пожилых больных и людей, страдающих сердечно-сосудистой патологией.

Передозировка ТАД выражается клинической картиной отчетливого антихолинергического синдрома: мидриазом, атаксией, клоническими и атетоидными движениями, оглушенностью, нарушениями ориентировки. В тяжелых случаях отмечаются коматозные состояния с миоклоническими судорогами, угнетением дыхания, гипертермией, кардиоваскулярными осложнениями (гипотония, сердечные аритмии), мерцанием желудочков. В подобных случаях необходимы экстренная помощь и усиленное наблюдение за пациентом, так как уровень медикамента в плазме крови остается повышенным в течение нескольких дней после интоксикации. В качестве очень редкого осложнения описаны тяжелые аритмии и внезапная остановка сердца (в течение 3...6 дней после передозировки). Однако при невысоких и средних суточных дозировках побочные эффекты ТАД не носят столь тяжелого характера и не требуют корригирующей терапии либо легко купируются. И лишь в редких случаях из-за плохой индивидуальной переносимости ТАД приходится отменять.

Соматические побочные эффекты. *Побочные эффекты сердечно-сосудистого характера.* Влияние на сосудистый тонус является проявлением прямого действия ТАД. Чаще всего наблюдается гипотензия, особенно при терапии имизином, и значительно реже — при назначении других ТАД. Как правило, она носит ортостатический характер. В отдельных случаях при назначении ТАД может наблюдаться повышение артериального давления [Nielsen R. et al., 1961]. F. Dunn (1982) описал даже развитие синдрома обратимой злокачественной гипертензии на

фоне приема амитриптилина. Возможно, что характер колебаний артериального давления связан с концентрацией препарата в крови, что отмечается как в клинических фармакокинетических исследованиях, так и в эксперименте [Чичканов Г. Г., 1977; Robinson D. et al., 1982]. При низкой плазменной концентрации препаратов имеется тенденция к незначительному увеличению давления, при высоком уровне — к его понижению. Существует предположение, что ТАД изменяют артериальное давление лишь у тех больных, которым конституционально свойственны колебания давления. В механизмах возникновения постуральной гипотензии определенное место отводят блокаде α-адренорецепторов, вследствие которой уменьшаются преднагрузка левого желудочка и системное сосудистое сопротивление в положении стоя [Marshall I., Forker A., 1982], а также ослаблению барорецепторных прессорных рефлексов и снижению сократимости миокарда. Однако в клинической практике ухудшение сократительной функции миокарда не проявляется. В частности, при радиоизотопной вентрикулографии было показано, что ТАД не уменьшают фракцию изгнания, в том числе и у больных с постинфарктным уменьшением этой фракции [Vohra I., 1983].

На нашем материале (60 наблюдений) после однократного назначения имизина внутрь (25...50 мг; 0,4...0,83 мг/кг) и внутримышечно (25...75 мг; 0,44...0,98 мг/кг) существенных изменений сердечного ритма и артериального давления не отмечалось как у психически больных с нормальными показателями сердечно-сосудистой системы, так и у больных гипертонической болезнью и ИБС. При длительном (1...6 мес) лечении имизином внутрь и внутримышечно (75...350 мг/сут; 1,19...5.14 мг/кг) имелась тенденция к снижению артериального давления. Сходные данные были получены и при терапии амитриптилином.

В целом следует отметить, что опасность ортостатической гипотензии значительно выше у пожилых больных и больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности у гипертоников. Во всех этих случаях терапию ТАД, особенно имизином, следует проводить с осторожностью, начинать с небольших доз и регулярно контролировать артериальное давление в горизонтальном и вертикальном положении больного, помня о том, что риск возникновения гипотензии в общем больше при назначении высоких доз ТАД.

По мнению ряда авторов, выраженная ортостатическая гипотензия способствует развитию аритмии и внезапной смерти, однако фатальные исходы наблюдались чаще всего при приеме свыше 1000...1250 мг ТАД.

При появлении тяжелой постуральной гипотензии лечение ТАД следует прекратить.

Головокружение, особенно при изменении положения тела, довольно часто встречается во время терапии ТАД. Оно может быть связано с понижением давления и нарушением ортостатической регуляции, однако корреляция между этими изменениями и субъективными ощущениями больных бывает далеко не всегда. Изредка при терапии ТАД могут возникать обмороки.

Тахикардия является одним из наиболее частых побочных эффектов ТАД и прямо связана с их фармакодинамическими атропиноподобными антихолинергическими свойствами. Не исключена возможность не только подавления холинергических, но и стимуляции адренергических структур. Выраженность тахикардии связана с величиной суточной дозы препарата. Так, если при малых и средних дозах ТАД наблюдается преимущественно тахикардия, то при высоких может развиться брадикардия. При средних дозах частота сердечного ритма обычно не превышает 90...100 в 1 мин. Следует учитывать, что в ряде случаев тахикардия, которую относят за счет побочного действия ТАД, в значительной степени связана с психическим состоянием больного (частым клиническим симптомом депрессий является тахикардия).

Под влиянием резерпина тахикардия уменьшается, однако естественно, что назначение этого препарата больным депрессией нежелательно. Терапией выбора является применение β-адреноблокаторов (тразикор, обзидан — анаприлин) в индивидуально подбираемых дозах, обычно от 60 мг до 100 мг/сут.

Важнейшее практическое значение имеет кардиотоксическое действие ТАД. Оно может касаться проводящей системы сердца, сердечной мышцы, коронарных сосудов. В механизмах кардиотоксического действия значительную роль отводят хининоподобному эффекту ТАД, проявляющемуся изменениями мембранной проницаемости, в частности угнетением трансмембранного переноса Ca и K, а также ферментативным нарушением (АТФ-гидроксилазы) с последующим блокированием энергетических ресурсов миокарда [William F. et al., 1979; Vohra I., 1983]. Кардиотоксичность отмечается обычно при назначении высоких суточных доз ТАД (свыше 200 мг).

Вскоре после начала широкого клинического использования имизина было отмечено его влияние на сердечно-сосудистую систему в виде нарушений ритма (суправентрикулярного и вентрикулярного характера), замедления атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости, возникновения аритмии. Электрокардиографически это проявляется синусовой тахикардией, удлинением интервалов *R—Q*, *Q—T*, комплекса *QRS*, блокадой ножек предсердно-желудочкового пучка (Гиса), супра-

вентрикулярной и желудочковой экстрасистолией, изменениями зубца *T* [Glassman A., 1984].

В отдельных сообщениях описано развитие застойной недостаточности кровообращения у больных, получающих терапевтические дозы ТАД, однако их следует рассматривать как казуистику. На нашем клиническом материале (свыше 18 000 курсов лечения имизином и амитриптилином) за 18 лет ни разу не наблюдалось развития недостаточности кровообращения.

Вопрос о связи терапии ТАД с развитием у больных инфаркта миокарда остается нерешенным. Во всяком случае, во всех описанных в литературе немногих случаях инфаркта миокарда на фоне лечения ТАД речь идет о больных старше 60 лет, с коронарным атеросклерозом, гипертонической болезнью, исходными изменениями ЭКГ и т. п. При этом невозможно утверждать наличие точной причинной связи между инфарктом и ТАД. В то же время проведен ряд контролируемых исследований, при которых у больных ИБС при назначении амитриптилина и имизина в дозах 125...175 мг/сут не обнаруживали изменений ЭКГ и клинической симптоматики обострения ИБС. По нашим данным, при дозах препаратов до 75 мг/сут (в отдельных случаях до 100 мг/сут) не наблюдалось обострения ИБС.

Появились первые сообщения о благоприятных результатах лечения ТАД депрессий у больных с водителем сердечного ритма [Alexopoulos G., Shamoian C., 1982].

Следует обратить внимание на то, что из-за сходства химической структуры и фармакологических свойств ТАД при назначении двух или трех из них одновременно надо ориентироваться на их суммарную дозу.

При расстройствах сердечного ритма и проводимости ТАД отменяют. У больных пожилого возраста и при сердечно-сосудистой патологии терапию ТАД проводят с осторожностью, не используют высоких доз и часто проводят контроль ЭКГ.

Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта. Сухость во рту, связанная с антихолинергическими свойствами ТАД, встречается при их приеме очень часто — по некоторым данным, в 88% случаев [Robinson D. et al., 1982]. Помимо чисто субъективно неприятного ощущения, уменьшение слюноотделения может способствовать изменению бактериальной флоры ротовой полости и возникновению кариеса [Bassuk E., Schoonover S., 1978]. Однако бо́льшую частоту кариеса при лечении ТАД нельзя связывать только с терапией. При депрессии обычно вне зависимости от терапии отмечается уменьшение слюноотделения, а в ряде случаев больные в состоянии депрессии не могут хорошо следить за состоянием ротовой полости. Сухость

во рту бывает наиболее выраженной в начале лечения, а со временем может исчезать.

Нередко на фоне терапии ТАД наблюдаются запоры, а в отдельных случаях — тошнота, снижение аппетита. В качестве казуистических случаев описаны паралитическая непроходимость кишечника и ишемический колит [Gollock J., Thomson J., 1984].

Временное облегчение при сухости во рту приносит сосание твердых леденцов. Адекватный фармакологический корректор пока отсутствует. Есть указания на эффективность дигидроэрготамина. Уменьшению сухости может способствовать и пилокарпин, однако он иногда тормозит основной терапевтический эффект ТАД и, кроме того, имеет довольно многочисленные и серьезные противопоказания и ограничения к применению при заболеваниях внутренних органов.

Нарушение функции печени. Еще в 1964 г. J. Overall и соавт. обратили внимание на патологические печеночные тесты у больных, лечившихся имизином. В дальнейшем было установлено, что бессимптомное повышение активности аланинаминотрансферазы (иногда и других ферментов) встречается более чем у 20% больных, леченных имизином, и у 3% леченных амитриптилином [Bories C., Parlier H., 1982; Price L. et al., 1983]. В редких случаях лечение этими препаратами, а также дезипрамином осложняется желтухой с лихорадкой, кожными высыпаниями, эозинофилией. По своим механизмам эта желтуха носит холестатический характер и обусловлена, видимо, эффектами аллергической природы. Г. М. Степанова и Е. Р. Гасуль (1970) наблюдали два случая гепатита, который они расценили как токсический.

Хронический гепатит и цирроз печени при лечении ТАД не встречаются, а ферментативные сдвиги, по-видимому, связаны с индивидуальной гиперчувствительностью.

Нарушения функций мочеполовой системы. Поражение почек токсического характера описано при передозировке и отравлении ТАД, но не наблюдается при использовании терапевтических доз. P. Rack и B. Rigby (1973) сообщили о гемоглобинурии в первой порции мочи после внутривенного вливания анафранила у 14 из 73 наблюдавшихся ими больных. Авторы связывают это осложнение с высокой объемной концентрацией и скоростью введения препарата. В последующих порциях мочи гемоглобинурии не было.

Относительно нередким побочным эффектом при лечении ТАД, в первую очередь имизином и амитриптилином, является задержка мочеиспускания. В основе этого явления, как полагают, лежат антихолинергические свойства этих препаратов. За-

держка мочеиспускания может быть вызвана как атонией детрузора, так и спазмом сфинктера мочевого пузыря.

H. Tondlova и соавт. (1979) наблюдали 46 больных депрессией (мужчин от 45 до 72 лет), которых лечили ТАД, в том числе имизином. Нарушения мочеиспускания, в частности дизурического характера, отмечались только у мужчин с предшествующей урологической патологией (10 человек). У 4 из них на фоне терапии определялось (пальпаторно) увеличение простаты. Авторы не считают изменения простаты противопоказанием для назначения ТАД, но, указывая на их важную роль в патогенезе расстройств мочеиспускания, рекомендуют проводить урологическое обследование перед началом терапии ТАД у мужчин старше 50 лет.

При расстройствах мочеиспускания помогает назначение холиномиметических средств (карбахолин, ацеклидин). Эффект наблюдается также при терапии α-адреноблокаторами (дигидроэрготамин, пирроксан) и β-адреноблокаторами (тразикор, обзидан — анаприлин). При необходимости назначают α- и β-адреноблокаторы совместно.

При оценке нарушений половой функции, в частности отнесении их за счет побочного действия ТАД, следует быть осторожным, так как для самой депрессии характерны потеря либидо, преждевременная или поздняя эякуляция, аноргазмия. Антидепрессанты параллельно улучшению настроения способствуют регрессу этих расстройств, но могут оказывать и собственное негативное влияние на половую сферу.

Известны случаи снижения либидо в процессе лечения амитриптилином в средних дозах — до 100 мг/сут (K. Hekimian). Изредка при назначении ТАД понижается способность к эрекции. Американское управление по пищевым и лекарственным средствам за 8 лет зарегистрировало снижение эрекции лишь у 14 больных, леченных антидепрессантами. Описаны отдельные случаи болезненного оргазма, подавления эякуляции.

Развитие половых фармакогенных расстройств (эрекционных и эякуляторных) при приеме ТАД связывают с нарушениями холинергической и адренергической передачи импульсов. α-Адренолитическая активность, имеющаяся у ТАД, так же как и у нейролептиков, при полной блокаде адренергических рецепторов ролептиков, при полной блокаде адренергических рецепторов ведет к задержке эякуляции, а при неполной — к болезненной эякуляции за счет некоординированности мышечных сокращений [DeLeo D., Magni G., 1984].

Врач должен учитывать возможность появления нарушений половой функции и при доверительном контакте с больным своевременно убедить его в их обратимости. Действительно, в

литературе нет ни одного сообщения о необратимых половых расстройствах при психофармакотерапии, а снижение доз препаратов ликвидирует побочный эффект.

Побочные реакции со стороны органов дыхания встречаются очень редко. ТАД не вызывают угнетения дыхательного центра, а по некоторым данным, имизин даже улучшает легочную вентиляцию. В то же время имеются отдельные описания повреждения легочной ткани по типу альвеолитов под влиянием терапии имизином и по типу нарушений фосфолипидного обмена под влиянием амитриптилина [Wichert P., 1978].

Влияние ТАД на систему крови. В процессе лечения ТАД может наблюдаться эозинофилия, иногда — тенденция к лейкопении. За 6 лет применения тофранила (имизин) к концу 1963 г. C. Huguley описал 19 случаев агранулоцитоза, из них в 5 случаях тофранил назначался один, а в остальных — в комбинациях с другими лекарственными средствами. В дальнейшем было опубликовано всего несколько сообщений о случаях агранулоцитоза, связанного с назначением ТАД. Можно полагать, что это осложнение является крайне редким.

Побочные эффекты эндокринного характера. В литературе сообщалось, что у 40 амбулаторных больных, длительно принимавших амитриптилин, нортриптилин и имизин в суточных дозах 80...150 мг, наблюдалось повышение массы тела на 0,6... 1,3 кг в месяц (а всего за период терапии — 1,4...7,2 кг). У 73% больных произошло изменение аппетита с предпочтением сладкого, у 35% — гиперфагия. После отмены терапии масса тела снижалась. Имеются указания на диабетогенный эффект имизина, однако эти данные требуют более тщательного наблюдения и подтверждения. В отдельных случаях при приеме амитриптилина возникает отечность голеностопных суставов и стоп.

Влияние на органы чувств. Одним из наиболее существенных побочных действий ТАД, связанным с их прямым фармакодинамическим эффектом (антихолинергическими свойствами), является влияние на орган зрения. Поскольку частота глаукомы у людей старше 40 лет составляет 2...2,5%, то при назначении антидепрессивной терапии вопрос о возможности использования ТАД является очень актуальным. По данным И. Л. Гольдовской (1974), противопоказанием для ТАД служит только закрытоугольная форма глаукомы. При открытоугольной глаукоме, которая встречается в 10 раз чаще закрытоугольной, даже длительное применение ТАД безопасно при соответствующем режиме и постоянном контроле офтальмолога. P. Chatterjee и соавт. (1985) указывают на то, что имизин способствует формированию катаракты.

В качестве единичных наблюдений описаны эпизодическое понижение слуха и звон в ушах, что связывают с нарушением микроциркуляции в кохлеарной области на фоне снижения артериального давления и ортостатических расстройств [Fleischhauer J., 1982].

Психические побочные эффекты. Антидепрессанты вызывают побочные психические эффекты чаще, чем психофармакологические препараты других классов. Весьма серьезным побочным эффектом является возникновение гипоманиакальных и маниакальных состояний. «Переключение» депрессий на манию происходит постепенно, в течение 2 или 3 дней, даже после отмены антидепрессанта (резкая смена аффективного состояния является казуистикой). Маниакальные состояния имеют типичную клиническую картину: повышенное настроение, психомоторное возбуждение, ускорение мышления и речи. Длительность маниакальных состояний — от нескольких дней до нескольких недель. При этом отмена или уменьшение дозы антидепрессанта может вновь приводить к депрессии.

Механизм возникновения маниакальных состояний может быть различным — эндогенный, спровоцированный действием только антидепрессанта, либо экзогенный, обусловленный токсическим действием ТАД. Возможно и сочетанное действие этих факторов. Эти общие положения относятся и к такому побочному эффекту, как изменение характера или изменение ритма течения маниакально-депрессивного психоза, трансформации интенсивности ранее отмечавшихся депрессивных и маниакальных состояний либо других изменений динамики циклофрении.

Весьма характерным является развитие делириозного состояния. Такое побочное действие развивается обычно у лиц пожилого возраста, при наличии даже нерезко выраженной органической патологии головного мозга травматического, сосудистого, инфекционного или интоксикационного генеза. Делирий формируется быстро, в течение нескольких часов; первыми проявлениями являются астения, ощущения дискомфорта, апатия, тошнота, сочетающиеся с тремором рук и ног и с преходящей ригидностью мускулатуры. В дальнейшем развиваются нарушения сознания (менее глубокие, чем при делириях другого происхождения), страх, зрительные галлюцинации, психомоторное возбуждение. Интенсивность клинических проявлений колеблется, периодически появляются состояния ясного сознания, которые вновь переходят в картину типичного делирия. В темное время суток состояние обычно ухудшается. Длительность делирия при интоксикации ТАД — от нескольких часов до 1...2 дней, при предшествовавшем длительном лечении делирий отличается большей продолжительностью. Исход благоприятен, однако у боль-

ных пожилого возраста (или при наличии отчетливых признаков перенесенного ранее органического поражения мозга) могут развиваться более тяжелые степени делирия с появлением аментивных «включений». В подобных случаях делирий носит затяжной характер и наблюдается постепенное развитие необратимых психоорганических проявлений: ухудшение памяти, снижение интеллекта, апатия либо психопатоподобные явления.

При интоксикациях амитриптилином делирий по клинике напоминает атропиновый делирий, но в картину последнего обычно включаются аментивные симптомы. При этом психоорганические явления не развиваются.

Напомним, что развитие делирия проходит на фоне характерных для ТАД соматоневрологических проявлений: сухости слизистых, мидриаза, нарушения аккомодации, задержки мочеиспускания, головокружения, тремора, нарушения сердечного ритма, аллергических реакций.

Развитию интоксикационного делирия при ТАД может способствовать сочетанное применение антидепрессантов и нейролептиков. Известно, что в клинических условиях весьма часто ТАД назначают в сочетании с одним из производных фенотиазина.

При применении ТАД больным шизофренией с депрессивной симптоматикой нередко возникает депрессивно-параноидный синдром. Появление или усиление такого синдрома — особенность действия ТАД, послужившая основанием для рекомендации назначения ТАД в целях дифференциальной диагностики: это побочное действие должно расцениваться как активирование процессуального заболевания (реже — параноидных свойств личности).

В отличие от описанного, развитие галлюцинаторно-параноидного синдрома при применении ТАД у больных с алкогольным психозом является результатом интоксикации ТАД.

К побочным явлениям относят и возрастание опасности самоубийства. Это явление обусловлено тем, что антидепрессанты сначала уменьшают двигательную заторможенность и депрессивную абулию и много позднее — улучшают настроение и депрессивно-бредовую интерпретацию происходящего. Поэтому суицидальные намерения, которые ранее не могли быть реализованы из-за двигательной заторможенности, совершаются более легко.

В процессе длительной терапии антидепрессантами могут отмечаться редкие психические побочные эффекты — более глубокие, чем при делирии преходящие нарушения сознания с двигательным возбуждением, безотчетным страхом, отрывочными зрительными галлюцинациями, эпилептические припадки. По-

7 Зак. 1133

добные состояния требуют снижения доз (либо отмены) ТАД. Для купирования психических побочных эффектов внутривенно вводят сульфат магния (10 мл 25%), аминазин или тизерцин 2,5% — 1...2 мг парентерально в 10...20 мл 40% глюкозы, а также симптоматические средства.

При острых отравлениях ТАД возникают разнообразные психические расстройства невротического или психотического уровня. Неврозоподобные нарушения обусловливаются дозами до 600...800 мг амитриптилина, психотические — 1000 мг и выше. Особенно неблагоприятное действие имеет сочетанный прием ТАД и алкоголя. В этих случаях быстро (в 2 раза быстрее, чем при неосложненных острых интоксикациях ТАД) развивается коматозное состояние, требующее неотложной реанимационной помощи.

Синдром отмены ТАД. Внезапная отмена ТАД у 15...20% больных вызывает витальную тоску, бессонницу, раздражительность, нарастающую тревогу, озноб, тошноту, рвоту, диарею, анорексию и боли в животе, а также судорожные подергивания отдельных мышечных групп. Эти явления особенно характерны для лиц, принимающих дозы антидепрессанта, эквивалентные 150 мг имипрамина в течение 2...2$^{1}/_{2}$ мес и дольше. В качестве редкого эффекта синдрома отмены описаны делириозные состояния. Синдром отмены связан с перевозбуждением холинергической системы. Положительный эффект при синдроме отмены отмечается от применения атропина (0,4...0,8 мг внутрь, 3 раза в сутки). Для профилактики синдрома отмены рекомендуется ТАД снижать постепенно, в течение 1$^{1}/_{2}$...2 нед.

Внезапная отмена ТАД у лиц, получавших одновременно длительное время гипотензивные препараты (особенно клофелин или изобарин), сопровождается быстрым, резким снижением артериального давления. В этих условиях резко уменьшается уровень мозгового кровотока и у больных с атеросклеротическими изменениями артериальной системы мозга могут развиться преходящие нарушения мозгового кровообращения или ишемический инсульт. Аналогичные осложнения иногда наблюдаются при сочетании ТАД с препаратами фенотиазинового ряда вследствие потенцирования гипотензивного эффекта. Экстренная помощь при острых нарушениях мозгового кровообращения, развивающихся на фоне лечения или после внезапной отмены ТАД, оказывается невропатологами и реаниматологами [Виленский Б. С., 1986].

При специальном исследовании зависимости явлений отмены от дозы имипрамина выявлено, что отмена 50 мг, 200 мг и 300... 450 мг вызывает все более выраженные и длительные симптомы. Так, внезапная отмена 50 мг вела к тошноте, рвоте, ознобу, сла-

бости, головной боли и мышечным болям. При отмене 200 мг в течение суток развились, помимо описанных явлений, холодный пот, судороги мышц живота, понос, раздражительность, беспокойство, бессонница (эти явления сгладились через 7 дней без специальной терапии). Отмена 300...450 мг вела также к выраженной тоске, беспокойству, апатии (состояние улучшалось через 10 дней, но в условиях повторного назначения имипрамина).

СОМАТИЧЕСКИЕ И ПСИХИЧЕСКИЕ ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИМАО

История клинического использования ингибиторов моноаминоксидазы (ИМАО) начинается с 1957 г., когда была предпринята попытка лечения ипрониазидом (марсилид, ипразид) больных туберкулезом легких. Выявлявшаяся у них при этом эйфория навела на мысль об антидепрессивных свойствах препарата. В том же году P. Cesarman сообщил об антистенокардических свойствах ипрониазида, что привело к активации поисков других ИМАО. За несколько лет были созданы новые ИМАО, накоплен опыт их использования и опубликована огромная литература (в обзоре за 1960—1962 гг. упомянуто уже около полутора тысяч работ).

Вскоре было выяснено, что ИМАО обладают весьма серьезными побочными эффектами, и большинство из них было запрещено к клиническому использованию и снято с производства.

В настоящее время применяют ниамид (ниаламид, нуредал), фенелзин (нардил) и, редко, транилципромин (парнат). Однако широта клинического использования ИМАО заметно меньше, чем ТАД, несмотря на то, что по крайней мере первые из трех перечисленных ИМАО обладают гораздо более редкими и слабыми побочными эффектами.

Частота побочных эффектов при применении современных ИМАО составляет 11...27% от всех больных. Установлено, что побочный эффект прямо пропорционален дозировке и длительности применения препаратов. Особенно часто побочные явления возникают у больных гипертонией, туберкулезом и при опухолевых процессах.

Для понимания механизмов многих побочных эффектов ИМАО следует напомнить, что МАО — это семейство ферментов, содержащихся в ряде тканей организма, особенно в тонкой кишке и печени, а также в мозге, сердце и т. д. Важнейшей физиологической ролью МАО является участие в метаболизме серотонина и катехоламинов, инактивация до конечных продуктов аминов, попадающих в организм извне или образующихся

эндогенно. При ингибиции МАО не происходит, в частности, распада дофамина до гомованилиновой, а норадреналина — до ванилилминдальной кислоты, что сопровождается накоплением медиатора в синаптической щели. Уже одно это может способствовать резкому усилению симпатомиметической активности. Если же присоединяется еще и замедление обратного захвата норадреналина (вызываемое ТАД), то симпатомиметический эффект еще более усиливается.

Ингибиция МАО носит необратимый характер, и для проявления в дальнейшем МАО-активности требуется синтез в организме нового количества ферментов, на что требуется в среднем несколько дней после отмены МАО. Иногда, однако, для восстановления симпатической передачи требуется более длительный срок — до 3 нед. Прием МАО требует обязательного измерения температуры — ее повышение сигнализирует о необходимости усиления наблюдения и оказания медицинской помощи.

Соматические побочные эффекты. *Влияние на сердечно-сосудистую систему.* При лечении ИМАО может наблюдаться ортостатическая гипотония, в качестве симптома которой отмечается головокружение. Чаще это имеет место у пожилых людей. Ортостатические расстройства возникают при использовании больших доз МАО. В отличие от гипотензии при лечении ТАД, развивающейся с первых дней терапии, при назначении ИМАО ортостатические нарушения проявляются постепенно, в течение недели и более, и столько же времени требуется, чтобы этот эффект исчез после отмены ИМАО. Механизмы ортостатической гипотонии при лечении ИМАО связывают со снижением активности трансмиссии в симпатических ганглиях.

По нашим данным (80 наблюдений), в клинических условиях после внутривенного капельного вливания ниамида (0,25...1 г; 2,63...13,74 мг/кг) отмечается умеренное снижение частоты сердечных сокращений (в среднем на 12, максимально — на 26...28 в 1 мин). Артериальное давление существенно не меняется, в единичных случаях повышается на 20...30 мм рт. ст. При назначении препарата внутрь (0,025...0,25 г) сердечный ритм остается неизменным; при длительной терапии наблюдается тенденция к гипотензии. Ниамид не влияет на ЭКГ-картину [Райский В. А. и др., 1977]. С влиянием ИМАО на сосудистый тонус связаны, по-видимому, изредка встречающиеся головная боль и усиление мигрени.

Изменения *функции пищеварительного тракта* редки и также связаны с дозой препаратов. Иногда возникает нарушение секреции слюнных желез, проявляющееся сухостью во рту. Довольно часто больные жалуются на запоры, но доказать их природу при наличии депрессии нелегко, так как сама депрессия почти

постоянно сопровождается снижением эвакуаторной функции кишечника.

Представляют интерес данные B. Urbanek (1966), который при бактериологическом изучении влияния ниамида на флору желудочно-кишечного тракта обнаружил бактериостатический эффект на интестинальную флору при назначении препарата внутрь (в отличие от парентерального способа введения).

Поражение печени. Тяжелые случаи паренхиматозного гепатита, протекающего по типу вирусного, были связаны с МАО, которые в настоящее время не применяются (фенипразин, изокарбоксазид, ипразид). На фоне лечения ниамидом отмечены редкие случаи бессимптомно протекающей печеночной дисфункции и транзиторной желтухи, быстро проходящей после отмены препарата.

Обменно-эндокринные нарушения. К ним можно отнести расстройства водно-солевого обмена, проявляющиеся отеком нижних конечностей, чаще — области лодыжек. Не исключено, что в происхождении этого побочного эффекта имеют значение и местные нарушения сосудистой проницаемости. В отдельных случаях больные отмечают уменьшение потоотделения.

ИМАО могут влиять на *половую функцию.* Так, известны случаи повышения либидо (под влиянием трансамина), понижения способности к эрекции (фенелзин), подавления эякуляции у мужчин и аноргазмии у женщин (фенелзин). По данным D. DeLeo и G. Magni (1984), указанные ИМАО оказывают влияние на половую функцию чаще, чем ТАД. Что касается ниамида, то он, видимо, не влияет на половую функцию, но при назначении в высоких дозах может вызывать затруднения при мочеиспускании.

Гематологические нарушения. При лечении ИМАО возможна нерезко выраженная нормохромная анемия, не требующая обычно отмены терапии. Ниамид может вызывать небольшую лейкопению.

Влияние на орган зрения. При применении ИМАО описаны фотофобии, мидриаз. Имеются указания на возможность развития при длительной терапии высокими дозами ИМАО неврита зрительных нервов со снижением остроты зрения вплоть до слепоты, дисхроматопсии, отека сосочков зрительных нервов, обесцвечивания дисков [Langlois J. et al., 1983]. Однако это не относится к ниамиду — практически единственному ИМАО, используемому в СССР в настоящее время.

Побочные психические эффекты. Формирующиеся психотические состояния сходны с описанными побочными психическими эффектами ТАД (раздражительность, беспокойство, бессонница); при приеме ИМАО чаще возникают синдромы нарушенного

сознания (оглушенность, спутанность, делирий). Наблюдается и «переключение» эмоционального состояния — от депрессивного к маниакальному.

Пароксизмальные психотические эпизоды — параноидная настороженность и параноидные состояния, выраженные страх и тревога, галлюцинации свидетельствуют скорее об активации латентных психотических явлений основного заболевания (чаще шизофрении), чем о действии ИМАО.

Несмотря на различия фармакологического действия ТАД и ИМАО, возникновение психических побочных эффектов при их применении дает основания для некоторых обобщений. Для клинического анализа важным является выяснение причины побочного действия, т. е. является ли последнее результатом токсического действия препарата или же следствием трансформации симптоматики психоза.

Известно, что хороший лечебный эффект без побочных действий наблюдается при средних и малых дозах антидепрессанта в случаях «чистых», неосложненных депрессий с характерными для них вегетативными проявлениями (сухость слизистых, тахикардия, запоры, расширение зрачков). Побочные психические эффекты наиболее часты в случаях усложнения депрессивного синдрома, наличия фазности в течении заболевания, чрезмерной лабильности или чрезмерной монотонности симптоматики. Учет этих факторов при анализе состояния конкретного больного иногда позволяет прогнозировать возможность развития психических побочных эффектов. Конечно, пожилой возраст и наличие признаков органического поражения головного мозга также способствуют развитию побочных психических явлений.

При прогнозировании динамики уже развернувшегося психического побочного эффекта нужно учитывать, что более успешна коррекция экзогенно окрашенных проявлений, особенно делириозных синдромов, случаев со зрительными галлюцинациями, нарушением сознания. Для купирования психических побочных эффектов ИМАО применяются физостигмин (0,5...2 мг), тизерцин и аминазин (2,5% — 1...2 мл внутримышечно или внутривенно на 10...20 мл 40% глюкозы), АКТГ, гидрокортизон, неостигмина метилсульфат (1...2 мг через 30 мин, возможен повторный прием), а также пропранолол и мидокалм.

Синдром отмены ИМАО. При резком обрыве ИМАО обычно появляются повышение АД, тахикардия, чувство прекардиального дискомфорта. У больных с сопутствующей ИБС при этом возникает опасность коронарного тромбоза и инфаркта миокарда. Эти расстройства наблюдаются в течение недели после отмены ИМАО. Вероятно, при этом нарушается регулирующее влияние мозговой коры, так как при регистрации ЭЭГ в ночное

время регистрируются изменения нормальной картины быстрого сна.

Неврологические побочные действия и осложнения ТАД и ИМАО. В случаях, когда ТАД или ИМАО не сочетаются с назначением других лекарств, наиболее частым симптомом, могущим возникать на любом этапе лечения, является мелкий тремор пальцев рук. В отличие от дрожания, часто наблюдаемого при лечении нейролептиками, тремор, вызываемый антидепрессантами, носит отчетливый интенционный характер, т. е. усиливается в процессе активных движений. Изменяется почерк; больные испытывают затруднения при движениях, требующих точности (застегивание пуговиц, вдевание нитки в иголку и др.). При резкой выраженности интенционного тремора больные не могут поднести ложку ко рту, налить жидкость в стакан. Продолжение лечения прежними дозами вызывает появление атаксии, неуверенности при ходьбе, особенно у больных с начальными формами сосудисто-мозговой недостаточности.

В ряде случаев тремор и атаксия сопровождаются симптомами, характерными для проявления холинергической активности антидепрессантов (вялость, сонливость, сухость слизистой рта, нарушения аккомодации). Корректоры из группы холинолитиков неэффективны и могут усиливать выраженность побочных проявлений. Часто приходится уменьшать дозировки антидепрессантов или заменять препараты.

На ранних этапах лечения указанные побочные явления наблюдаются преимущественно при лечении мелипрамином. У больных, длительно принимающих амитриптилин, могут возникать дискинезии, напоминающие мышечно-дистонические синдромы, наблюдаемые при лечении нейролептиками. В таких случаях показано назначение антидепрессантов, относящихся к другим химическим классам.

Следует иметь в виду возможность появления судорожных припадков в процессе лечения ТАД.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ ДРУГИХ ХИМИЧЕСКИХ ГРУПП

Антидепрессанты четырехциклической структуры. К ним относятся оригинальные антидепрессивные препараты, созданные в СССР, — пиразидол и инказан, а также мапротилин (людиомил), производимый за рубежом. Для понимания побочных эффектов пиразидола следует иметь в виду, что он оказывает влияние на содержание и обмен в ЦНС катехоламинов и других биогенных аминов. При этом он, с одной стороны, тормозит нейрональный захват норадреналина и других нейромедиаторов —

моноаминов в пресинаптических нервных окончаниях, а с другой — оказывает ингибирующее влияние на активность МАО. Таким образом, можно было бы ожидать у пиразидола сочетания побочных эффектов ингибиторов МАО и трициклических антидепрессантов. Однако пиразидол не обладает холинолитическим эффектом, а ингибиция им моноаминоксидазы носит обратимый характер. Это обстоятельство объясняет нерезкую выраженность побочных явлений при лечении пиразидолом.

Отсутствие холинолитических свойств позволяет использовать препарат в тех случаях, когда противопоказаны трициклические антидепрессанты, обладающие холинолитической активностью. Изредка при использовании высоких доз пиразидола отмечаются небольшая сухость во рту, учащение пульса, тремор рук, потливость, тошнота, головокружение. Эти явления нестойки и быстро исчезают при снижении дозы препарата.

Сочетание пиразидола с ингибиторами МАО противопоказано. После их применения можно назначать пиразидол не ранее чем через 2 нед. К пиразидолу относятся и некоторые другие предосторожности, отмеченные выше при описании ИМАО (нежелательность сочетания с симпатомиметическими аминами). Ограничений в диете (тираминсодержащие продукты) при лечении пиразидолом обычно не требуется.

Инказан имеет сходство с пиразидолом по фармакологическим свойствам: так же как и пиразидол, он тормозит нейрональный захват моноаминов, обратимо блокирует моноаминоксидазу и не обладает холинолитическим эффектом. Препарат несовместим с ИМАО и может быть назначен через 2 нед после их отмены. Побочные эффекты при терапии инказаном незначительны и наблюдаются редко.

Мапротилин (людиомил), так же как пиразидол и инказан, тормозит обратный захват норадреналина, но в отличие от названных препаратов не ингибирует МАО и обладает умеренной холинолитической активностью. Побочные явления, наблюдающиеся при терапии мапротилином, напоминают таковые у трициклических антидепрессантов, но выражены обычно слабее. Могут возникать сухость во рту, тахикардия и колебания артериального давления, запоры, задержка мочеиспускания, нарушения аккомодации.

Другие препараты. Интерес представляет синтезированный в СССР цефедрин, близкий по химической структуре к эфедрину, а по фармакологическим свойствам — к трициклическим антидепрессантам. Препарат не ингибирует активность МАО и обладает слабо выраженным холинолитическим действием. Опыт клинического использования цефедрина еще недостаточен, но уже сейчас можно утверждать, что побочные эффекты при его

применении выражены незначительно. По сводным данным различных клиник и нашему собственному опыту, при лечении цефедрином могут наблюдаться сухость во рту (иногда гиперсаливация), склонность к запорам, неприятные ощущения в области сердца, головная боль, сонливость и вялость, кожный зуд и высыпания. А. П. Музыченко (1985) отмечает, что побочные явления, отмечающиеся при терапии цефедрином, в 24,2% случаев бывают мало выражены, проявляются, как правило, в первые дни терапии и в последующем либо спонтанно исчезают, либо уменьшаются до незначительной, не беспокоящей больных степени выраженности. По данным литературы и нашему опыту, побочные явления при назначении цефедрина не приводят к необходимости отмены препарата.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Известно, что ТАД уменьшают гипотензивный эффект центральных α-адреномиметиков (клофелин — гемитон) и препаратов гуанетидина (изобарин), так как подавляют обратный захват норадреналина, увеличивая тем самым его содержание в синаптической щели, и, вдобавок, могут блокировать захват синапсом перечисленных выше гипотензивных средств. Другие гипотензивные средства — резерпин, α-метилдофа (диопегит), пропранолол (обзидан, индерал, анаприлин) — не обладают периферическим взаимодействием с ТАД, но иногда имеют место дизрегуляция артериального давления и признаки интоксикации ЦНС за счет центрального взаимодействия. При внезапной отмене ТАД за счет резкого усиления эффекта гипотензивных средств может произойти значительное снижение артериального давления. Что касается пропранолола, то ТАД могут уменьшать и другие его сердечно-сосудистые эффекты. Сочетание ТАД с артериолярным (гидралазин, диазоксид, миноксидил) и смешанными артериолярно-венозными вазодилататорами (нитропруссид натрия) способствует нарастанию рефлекторной тахикардии. При совместном назначении с ингибиторами МАО могут наблюдаться гипертонические кризы и другие серьезные нарушения мозгового кровообращения и сердечной деятельности.

ТАД отчетливо (в 2—10 раз) потенцируют прессорный эффект парентерально введенных симпатомиметиков прямого действия — норадреналина, адреналина, мезатона — и могут вызывать при этом сильную головную боль, потливость, гипертонические кризы, кровоизлияния в мозг и даже смерть. В основе потенцирующего эффекта лежит блокада ТАД обратного захвата моноаминов и, возможно, появление гиперчувствительности

постсинаптических рецепторов. Что касается взаимодействия ТАД с симпатомиметиками непрямого действия (тирамин, эфедрин, эпинефрин, амфетамин и др.), то ТАД нарушают их проникновение в синапс, но если они уже проникли, то могут потенцировать их действие. Кроме того, в метаболизме некоторых из этих препаратов и ТАД принимают участие одни и те же ферменты. Поэтому ТАД могут и уменьшать, и усиливать прессорный эффект этой группы симпатомиметиков [Risch S. et al., 1981].

По своей химической структуре ТАД сходны с фенотиазинами и метаболизируются в печени с помощью одних и тех же ферментов. Сочетание ТАД и фенотиазинов вызывает взаимное усиление основных психотропных холинолитических и гипотензивных эффектов, а также усиление желудочковой тахикардии, возникшей при назначении одних ТАД. У пожилых людей вегетососудистые нарушения могут быть весьма серьезными (тимонейролептический синдром). Антидепрессивное действие ТАД при этом усиливается.

Помимо фенотиазинов, ТАД усиливают эффект всех центральных и периферических холинолитиков вплоть до развития атропиноподобного делирия, особенно часто встречающегося у пожилых больных. Трициклические антидепрессанты обладают хинидиноподобным действием, поэтому их не рекомендуется сочетать с хинидином и новокаинамидом во избежание выраженных нарушений проводимости миокарда. При сочетании амитриптилина с мочегонными средствами имеется вероятность развития синдрома непропорциональной секреции антидиуретического гормона и нарушения водного баланса с потерей аппетита, тошнотой и симптомами расстройства ЦНС (головная боль, сонливость, депрессия, потеря сознания).

ТАД влияют на метаболизм антикоагулянтов непрямого действия (неодикумарин, фепромарон, синкумар, фенилин и др.), повышая их концентрацию в плазме и усиливая эффект. ТАД (имизин, анафранил) усиливают токсическое действие на печень эстропрогестативов, применяемых для оральной контрацепции.

Не рекомендуется назначать имизин совместно с препаратами щитовидной железы, если это диктуется необходимостью преодоления терапевтической резистентности. У больных, принимающих имизин, тиреоидин может вызвать пароксизмальную предсердную тахикардию.

В клинической практике хорошо известно потенцирование ТАД обезболивающего действия наркотических анальгетиков. ТАД, обладающие седативным компонентом психотропного действия, усиливают угнетающее влияние на ЦНС барбитуратов и

других снотворных, в то время как антидепрессанты-активаторы потенцируют, и иногда весьма значительно, эффекты психостимуляторов. В комбинации с барбитуратами зарегистрировано снижение концентрации в крови и антидепрессивных свойств почти всех ТАД, особенно имизина.

При сочетании с ТАД отмечены усиление антипаркинсонических свойств соответствующих препаратов, увеличение всасываемости в кишечнике и токсичности нестероидных противовоспалительных средств, а также аритмогенного эффекта ряда анестетиков (галотан, хлороформ, циклопропан, метоксифлуран, трихлорэтил).

Парентеральное введение норадреналина, адреналина и мезатона на фоне лечения ТАД может вызывать резкую гипертензию, часто проявляющуюся синдромом острой гипертонической энцефалопатии (резкая головная боль, угнетение сознания, рвота). В отдельных случаях развивается кровоизлияние в мозг или субарахноидальное кровоизлияние. Нарушения мозгового кровообращения геморрагического характера наблюдаются также при резком подъеме артериального давления, вызываемом совместным назначением ТАД и ИМАО, а также сочетанием ИМАО с перечисленными ниже пищевыми продуктами и лекарствами.

Взаимодействие ИМАО с другими лекарственными средствами и пищевыми продуктами. Ингибиторы МАО несовместимы с некоторыми пищевыми продуктами, содержащими тирамин или другие медиаторы норадреналина: пивом, вином, дрожжевыми продуктами, некоторыми сортами сыра, кефиром, бобовыми, ветчиной, бананами, фигами, виноградом, шоколадом, копченой сельдью, куриной печенью (в литературе это явление обозначается как «эффект взаимодействия»). Нельзя назначать ИМАО с ТАД (кроме особых случаев при тщательном контроле за состоянием больных), а также адреналином, эфедрином, мезатоном, фенамином, изадрином, нафтизином, лобелином, цититоном, бемегридом. При совместном назначении всех этих веществ с ИМАО могут возникать гипертонические кризы, острое повышение внутриглазного давления, сердечная аритмия, приступы стенокардии, гипертермия, судороги, двигательное беспокойство, мышечные подергивания. Описаны и смертельные исходы (1 на 100 000 пациентов, получавших ИМАО). Первые описания несовместимости ИМАО с пищевыми продуктами были связаны с сочетанием ниамида с сыром, хотя побочные реакции при использовании ниамида обычно нетяжелые по сравнению с комбинациями, в которых участвуют другие ИМАО.

Сочетание ИМАО с наркотиками, анестетиками, барбитуратами, алкоголем может привести к гипотензии и коматозному

состоянию. ИМАО потенцируют гипогликемическое действие инсулина, гипотензивный и мочегонный эффекты тиазидных диуретиков.

Комбинация ИМАО с гипотензивными препаратами — α-метилдофа (допегит) и гуанетидином (исмелин, изобарин и др.) — может привести к парадоксальному эффекту — повышению артериального давления; при сочетании с гуанетидином, а также с апрессином возможно и его падение. При совместном назначении с резерпином может возникнуть резкое возбуждение. Не рекомендуется назначать ИМАО с β-адреноблокаторами (опасность гипертонических кризов). При сочетании с фенотиазиновыми производными усиливаются экстрапирамидные расстройства и гипотензивный эффект.

ИМАО способны потенцировать холинолитическое действие атропина и вызвать холинолитический делирий. Обладая собственным антикоагулянтным действием, препараты этой группы усиливают противосвертывающий эффект антикоагулянтов.

В эксперименте на животных фенелзин достоверно увеличивал токсичность дигоксина. Хотя в клинических условиях подобных реакций зарегистрировано не было, сочетание этих препаратов следует применять с осторожностью.

Имеются данные о том, что ИМАО, в частности ниамид, повышают гепатотоксичность оральных контрацептивов.

Поскольку ингибирование МАО необратимо и требуется до 2 нед для восстановления активности фермента, вышеуказанные препараты и продукты можно употреблять лишь через 21 день после отмены ИМАО.

Исследование побочных влияний антидепрессантов позволяет сделать следующие общие выводы.

Неправильно полагать, что побочный эффект — это признак верхнего предела дозировок. Перечень разнообразных побочных эффектов, могущих возникнуть при терапии антидепрессантами, способен создать впечатление об их высокой токсичности, большой опасности терапии и, следовательно, малой терапевтической пригодности. Однако антидепрессивную терапию получают миллионы больных, а существенные побочные эффекты, требующие отмены препаратов, встречаются довольно редко. Разумный подбор препаратов, адекватная дозировка, учет всего соматовегетативного статуса больного, его возраста, сопутствующей патологии, опыта предшествующей терапии и т. п. позволяют свести к минимуму риск возникновения побочных реакций.

В одном из американских руководств по психофармакологии (1976) утверждается, что индивидуальный выбор антидепрессанта является экзаменом для психофармакотерапевта.

Глава 3

НОРМОТИМИКИ (СОЛИ ЛИТИЯ)

Соли лития в клинической практике применяются несколько десятилетий, и показаниями для их назначения являлись подагра, мочекаменная болезнь, полиартриты, спондилоартриты. Например, в состав известного препарата «уродан», наряду с другими ингредиентами, входит и лития бензоат.

В последние четверть века было выяснено, что соли лития (СЛ) купируют маниакальные состояния и способны при приеме в целях профилактики препятствовать развитию аффективных приступов различного генеза, например при маниакально-депрессивном психозе, шизофрении, последствиях органических поражений ЦНС. Эта способность солей лития привела к быстрому увеличению масштабов их применения. Соответственно возросла необходимость детального ознакомления врачей с особенностями побочных эффектов СЛ, методами их профилактики и купирования. Квалифицированная, дифференцированная оценка побочных эффектов тем более важна, что, по данным ряда исследователей, побочные симптомы отмечаются обычно у больных, положительно реагирующих на профилактическое лечение, и являются одним из признаков эффективности профилактической терапии [Пантелеева Г. П. и др., 1979]. Неправильная квалификация побочных эффектов СЛ может, таким образом, в одних случаях незаслуженно дискредитировать начатую перспективную терапию и привести к ее отмене либо, наоборот, способствовать недооценке серьезности осложнений.

Давая общую оценку терапии СЛ с позиции ее безопасности, можно утверждать, что она относится к числу наиболее щадящих среди других методов (например, нейролептической, инсулинокоматозной или электросудорожной) терапии и относительно редко сопровождается побочными эффектами и осложнениями. Представляется важным, что препараты лития сочетаются с нейролептиками, антидепрессантами.

Показаниями к применению лития являются маниакальные синдромы различного генеза и выраженности и профилактика приступов психотических состояний и психозов с преимущественно аффективными нарушениями и особенно с фазным течением. В последнее время выяснено лечебное и профилактическое действие СЛ при кататоническом возбуждении и кататоническом ступоре.

Противопоказаниями для лечения СЛ служат острая и хроническая недостаточность почек, сердечно-сосудистые заболевания с декомпенсацией сердечной деятельности или нарушениями

проводимости, беременность, нетоксический зоб и микседема.

В психиатрической практике применяют лития карбонат, лития оксибутират и препарат пролонгированного действия — микалит. Лечение литием требует контроля за содержанием лития в крови (до 1,6 ммоль/л при проведении терапии и от 0,6 до 1,2 ммоль/л при профилактическом приеме лития). В отдельных случаях, при невозможности проверить концентрацию лития в крови, возможно проведение терапии дозами не свыше 2 г/сут на срок не более 7...10 дней, после чего дозу снижают до 1,5 г/сут на срок 3...4 нед.

Побочные эффекты и осложнения, возникающие при применении СЛ, характеризуются определенным хронотропизмом, и их можно разделить на ранние и поздние. По всей видимости, ранние побочные эффекты связаны с высоким плазмо-тканевым градиентом концентрации лития. Дело в том, что максимальная концентрация лития в сыворотке достигается через 1...3 ч после его приема внутрь, а тканевая концентрация повышается медленнее. Так или иначе, но ряд побочных симптомов возникает вскоре после начала лечения, а другие — на более поздних этапах.

РАННИЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И ОСЛОЖНЕНИЯ

Ранние побочные эффекты и осложнения возникают в 1-ю неделю и наблюдаются в первые 1...1½ мес терапии. Начало терапии СЛ, когда концентрация лития в крови составляет 1...1,5 ммоль/л, может сопровождаться преходящей тошнотой, частыми позывами к мочеиспусканию, чувством усталости, сонливости, дискомфортом в желудочно-кишечном тракте, легким дрожанием пальцев рук. Эти явления, как сказано, возникают в начале лечения (до установления терапевтической дозы) и исчезают при продолжающейся терапии. Однако полиурия и тремор пальцев рук, а при большей интоксикации — и рук, имеют тенденцию к затяжному течению.

Соматические побочные действия. *Желудочно-кишечные нарушения,* так же как и мелкий тремор, относятся к ранним побочным эффектам СЛ (частота — 30...40%). Больные жалуются на сухость, неприятный солоноватый привкус во рту, извращение вкуса, потерю (иногда — повышение) аппетита, тошноту, боль в эпигастральной области. Рвота наблюдается довольно редко. В 20...30% случаев появляется жидкий стул, однако не все больные фиксируют на этом свое внимание и сообщают врачу. Иногда возникновение диареи воспринимается больными даже как облегчение после длительных запоров. При совмест-

ном назначении СЛ с антидепрессантами диарея встречается реже, что связывают с холинолитическими свойствами антидепрессивных препаратов. Диспепсические нарушения, как правило, встречаются в течение первых 3 мес терапии.

Нарушения водного обмена проявляются повышенной жаждой (полидипсия), учащенным и увеличенным по суточному объему мочеиспусканием (полиурия). Возможно, что в какой-то мере с этим связаны субъективные ощущения: вялость, отсутствие бодрости, мышечная слабость, иногда — головная боль и головокружение.

Комплексные исследования различных авторов, проведенные на большом клиническом материале, показывают безвредность ранних побочных эффектов терапии СЛ, которые обычно наиболее выражены в 1-й месяц лечения, имеют тенденцию исчезать с течением времени и, как правило, не требуют терапевтической коррекции. При необходимости можно перейти на более дробный прием, пролонгированные формы препаратов лития или временно снизить дозу. При парентеральном введении оксибутирата лития типичные побочные эффекты терапии встречаются реже, чем при приеме карбоната лития. Внутривенное введение оксибутирата лития иногда вызывает своеобразную эйфорию, головокружение, легкие обморочные состояния без падения общего сосудистого тонуса. Внутримышечное введение оксибутирата лития болезненно и может осложниться абсцессом [Мосолов С. Н., 1983].

Неврологические побочные действия. Механизм их возникновения объясняется своеобразием влияния солей лития на метаболизм катехоламинов и серотонина. Угнетая содержание и медиаторную активность серотонина и норадреналина (особенно при преобладании количества назначаемых солей лития над выделяемым из организма), препараты лития повышают чувствительность лимбико-ретикулярного комплекса и функционально связанных с ним ядер экстрапирамидной системы к дофамину. Одновременно с этим процессом ускоряются дезаминирование, нейтрализация дофамина и в результате уровень дофаминовой медиации снижается. Иногда «срыв» дофаминовой активности может наступать спустя несколько лет с момента начала лечения солями лития. Соответственно в одних случаях неврологические побочные явления выявляются в самом начале лечения, а в других — спустя 1...2 года [Peslow E. et al., 1981].

Наиболее ранним (обычно в течение 1-й недели с момента начала лечения) неврологическим симптомом является интенционный тремор пальцев рук. Дрожание усиливается при активных движениях, затрудняет письмо и манипуляции, требующие точности.

Тремор выявляется на ранних этапах лечения у 45...53% общего числа больных, получающих соли лития [Vestergaard P. et al., 1980]. В последующем у некоторых больных тремор резко уменьшается, стабилизируется до такой степени, что больные к нему адаптируются; снижения дозировок препарата не требуется. В случаях, когда необходимо увеличение дозировок солей лития (при концентрации лития в крови до 2 ммоль/л и выше), тремор резко усиливается, распространяется на мускулатуру нижних конечностей. Нередко присоединяются миоклонические гиперкинезы; выявляются атаксия, дизартрия, дисфагия. Описаны состояния, напоминающие злокачественный нейролептический синдром. При таких осложнениях лечение солями лития отменяется; проводится дезинтоксикация, используются приемы интенсивной терапии (см. раздел «Злокачественный нейролептический синдром»).

ПОЗДНИЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И ОСЛОЖНЕНИЯ

Поздние побочные эффекты и осложнения возникают на 2—3-м месяце терапии СЛ и выражаются рядом соматических, неврологических и психопатологических симптомов.

Соматические побочные эффекты и осложнения. *Расстройства сердечно-сосудистой системы.* Влияние СЛ на частоту сердечного ритма выражено незначительно и проявляется непостоянно. Чаще приходится наблюдать тенденцию к урежению пульса. Описанные в литературе единичные случаи выраженной брадикардии и тахикардии отмечены у пожилых людей, и нет уверенности в их связи с литиевой терапией. R. Belmaker и соавт. (1979) показали, что литий подавляет тахикардию, вызываемую умственной нагрузкой, и связывают это с ингибицией норадреноаденилатциклазы и угнетением влияния симпатической нервной системы на сердце. Согласно теории эмоций James—Lange, при аффективных расстройствах возникает порочный круг: центральная активация вызывает периферический подъем катехоламинов, а те, в свою очередь, стимулируют центральные механизмы. Так происходит, когда идеаторное возбуждение при маниакальных состояниях усиливает сердечную деятельность. Литий, подавляя норадренергическую передачу и особенно ее активность сверх нормального уровня, разрывает этот порочный круг.

В редких случаях при терапии СЛ возникает нарушение возбудимости миокарда с появлением экстрасистолии. Однако эти наблюдения относятся к лечению карбонатом лития. Оксибутират лития, примененный П. А. Галенко-Ярошевским и со-

авт. (1984) у 16 больных с желудочковой экстрасистолией (из них у 5 — с ишемической болезнью сердца), проявил антиаритмический эффект. Сходные данные получены Ю. С. Кириллиным и соавт. (1984) при назначении оксибутирата лития 23 больным ИБС, в том числе 12 — с постинфарктным кардиосклерозом и 5 — с острым инфарктом миокарда. Помимо антиаритмического эффекта, авторы отметили небольшое снижение артериального давления и учащение пульса.

Расстройства процессов реполяризации, проявляющиеся на ЭКГ уменьшением амплитуды зубца *T*, его двухфазностью или переходом в отрицательную фазу, имеют место при лечении СЛ, по разным данным, от 20...30% до 100% случаев [Mitchell J. et al., 1982]. Они носят доброкачественный, обратимый характер, возникают обычно в первые дни терапии и исчезают вскоре после ее прекращения.

Нарушения проводимости в виде атриовентрикулярной блокады невысоких степеней, а иногда и удлинения внутрижелудочковой проводимости происходит обычно у лиц, получающих высокие дозы СЛ. В единичных наблюдениях на ЭКГ отмечены также признаки ишемии миокарда.

В общем следует отметить, что патологические изменения на ЭКГ имеют связь с уровнем дозировок СЛ, наличием предшествующей патологии сердечно-сосудистой системы и одновременным приемом лития с другими медикаментами, обладающими влиянием на ЭКГ. Поэтому обследование больных перед назначением терапии СЛ должно включать, помимо физикального осмотра, и ЭКГ. Следует также учитывать сочетаемость проводившейся ранее и намечающейся терапии СЛ. Например, если предполагается производить коррекцию литиевого тремора с помощью β-адреноблокаторов, то нельзя упускать из виду возможность дальнейшего удлинения атриовентрикулярного интервала и развития блокады проводимости. По той же причине при лечении СЛ людей пожилого возраста следует с осторожностью проводить у них терапию препаратами дигиталиса.

Появление изменений ЭКГ не требует немедленной отмены литиевой терапии, однако предполагается тщательный контроль терапевта за этими больными с повторными ЭКГ-исследованиями, а также повышенное внимание к уровню лития в крови.

При отсутствии изменений ЭКГ контрольные исследования достаточно проводить один раз в полгода—год.

Влияние СЛ на функцию почек. Литературные данные о том, вызывает ли литий необратимые почечные изменения, весьма противоречивы. В гистопатологических исследованиях описаны поражение проксимальных и дистальных канальцев почек, интерстициальный фиброз. На более поздних стадиях литиевой

терапии обнаруживали при биопсии атрофию нефрона. Подобная картина наблюдалась и в эксперименте на животных [Горянов О. А., 1976; Hwang S. et al., 1980].

Однако клинические проявления почечной недостаточности возникают лишь у очень малой части больных, даже при наличии морфологических изменений в почках при их биопсии. Более того, в литературе не описано ни одного случая с терминальной хронической почечной недостаточностью, хотя длительность непрерывного применения препарата у некоторых больных превышает 15 лет. В случаях биопсии у этих больных отмечаются фиброз и первичное воспаление интерстициальной ткани почек, т. е. картина интерстициального нефрита, представляющего собой наиболее доброкачественную форму хронической почечной недостаточности. После отмены СЛ воспаление прекращается и процесс приостанавливается. Описано также несколько случаев обратимого нефротического синдрома [Richman A. et al., 1980; Depner T., 1982; Kalina K., Burnett G., 1984].

Вместе с тем следует отметить, что взаимосвязь между литиевой терапией и морфологическими изменениями в почках некоторым исследователям до настоящего времени представляется неубедительной [Giraud P., 1983; Kampf D., 1983].

Наиболее часто в клинике отмечаются снижение концентрационной способности почек и полиурия, которые, как отмечалось выше, быстро исчезают после отмены препарата и связаны с функциональным блокированием антидиуретического гормона. Однако имеются исследования, в которых показано, что снижение концентрационной способности может сопровождаться поражением канальцев и развитием хронической нефропатии. В какой-то мере снижение способности почек удерживать воду может увеличить возможность развития дегидратации организма, что влечет за собой снижение клиренса лития и опасность литиевой интоксикации. Однако при правильных рекомендациях больным (обильное питье при лихорадке, профузном поте, хирургических операциях) риск этого осложнения невелик.

Таким образом, опасность развития тяжелой необратимой почечной патологии при правильно проводимой и тщательно контролируемой терапии СЛ крайне невелика. Тем не менее перед началом лечения больной должен быть обследован терапевтом, а в процессе терапии, помимо общих анализов мочи, ежегодно следует определять креатинин, остаточный азот, мочевину. Крайне осторожно следует подходить к сочетаниям СЛ с другими препаратами, обладающими нефротоксическим действием.

Влияние на кроветворение. Вскоре после начала терапии СЛ (карбонатом лития) нередко возникает нейтрофильный лейко-

цитоз, не зависящий от дозы лития и его концентрации в крови. Лейкоцитоз регистрируется примерно у $^2/_3$ больных, получающих карбонат лития. В 40...45% случаев он превышает $11 \cdot 10^9$/л, в отдельных наблюдениях может достигать $16...17 \cdot 10^9$/л. Описаны единичные случаи миелоидной реакции на литиевую терапию с лейкоцитозом свыше $25 \cdot 10^9$/л и появлением в крови атипических миелобластов [Witz F. et al., 1983].

Наряду с повышением числа нейтрофильных гранулоцитов отмечаются относительная лимфопения и уменьшение количества В-лимфоцитов. Стимулирующее влияние лития на лейкоцитарное кроветворение настолько постоянно, что в некоторых случаях его используют для купирования тяжелых нейтропений, аплазий костного мозга, вызванных противолейкозной и противораковой терапией. После прекращения приема лития через 7—10 дней показатели крови нормализуются. Миелоидная реакция затягивается на более длительный срок — до 2 мес.

При умеренном литиевом лейкоцитозе нет необходимости в отмене терапии, в то время как злокачественная миелобластная реакция предполагает обязательное прекращение приема лития и консультацию гематолога.

Обменно-эндокринные расстройства. Жажда и учащенное мочеиспускание могут возникать уже в первые дни лечения СЛ и уменьшаться через 1...2 нед, однако часто они сохраняются значительно дольше. Полиурия встречается в 60...70% случаев и отмечается в течение нескольких месяцев, полидипсия — еще длительнее. Нередко больные жалуются на учащение ночного мочеиспускания (никтурия), встречается и энурез. Жажда может достигать большой выраженности, и больные выпивают до 5...10 л жидкости в сутки. Нарушение водного обмена у некоторых больных проявляется отеками голени, стоп, лица.

Синдром несахарного диабета, развивающийся при лечении СЛ, связывают с торможением литием усиливающего действия антидиуретического гормона и цАМФ на проницаемость для воды коркового сегмента почечных канальцев. Почки становятся нечувствительными к антидиуретическому гормону, но это не сопровождается снижением почечного клиренса лития и не требует изменения дозировок [Forrest J., 1979]. Полиурия и полидипсия не корригируются введением антидиуретического гормона, однако являются обратимыми и обычно проходят самостоятельно не только при отмене лития, но иногда и во время продолжающейся терапии. В отдельных случаях полиурия может оставаться стабильной в течение нескольких месяцев и даже нескольких лет после отмены препаратов лития, что связывают с необратимыми функциональными и морфологическими нарушениями канальцевой системы почек.

По данным J. Forrest (1979), диуретики из группы тиазида (гипотиазид) устраняли полиурию, вызванную литием, что, вероятно, связано с конкурентным механизмом реабсорбции ионов лития и натрия в почках. Однако следует помнить, что при снижении в организме содержания ионов натрия под действием тиазидных диуретиков (а также при бессолевой диете) реабсорбция ионов лития значительно увеличивается и возникает потенциальная опасность проявления его токсических свойств.

Влияние на углеводный обмен у СЛ отмечается крайне редко, хотя данные специальных исследований довольно разноречивы. В литературе встречаются указания на повышение либо понижение толерантности к углеводам [Shopsin B. et al., 1973; Lorcy Y. et al., 1982], развитие сахарного диабета [Johnston B., 1977]. Однако большинство исследователей склонны считать, что влияние СЛ на гликорегуляцию практически малозначимо [Czernik A., Kleesiek K., 1979]. Таким образом, нет достаточных оснований связывать увеличение массы тела при лечении СЛ с метаболизмом углеводов, в частности с повышением толерантности к глюкозе.

Увеличение массы тела отмечается при длительной терапии литием примерно в 16...20% случаев, причем нередко прибавка в массе значительна и составляет свыше 10 кг. Увеличение массы тела следует связать не с нарушениями углеводного обмена, а с алиментарными факторами (усиление аппетита, обильное калорийное питье). Клинические наблюдения показывают, что у больных со значительной прибавкой массы тела чаще отмечаются жажда, никтурия и тенденция к повышению артериального давления [Vestergaard P. et al., 1980].

Профилактическим и лечебным мероприятием при увеличении массы тела является переход на малокалорийную диету и ограничение сладких напитков.

Нарушение функции щитовидной железы при лечении СЛ наблюдается нередко, что давно привлекало внимание клиницистов. Частота этих нарушений, по данным литературы, весьма различна. V. Paziak и соавт. (1978) отметили расстройство функции щитовидной железы среди больных, принимавших СЛ в течение нескольких лет, в 0,3% случаев, а в контроле у больных, не леченных СЛ, в 7,6 раза реже (0,04%). В то же время в сходной по методике работе P. Bottermann и соавт. (1979) разница между основной, литиевой группой больных и контрольной заметно меньше (в 1,6 раза) за счет того, что частота патологии в обеих — основной (литиевой) и контрольной — группах очень высока (соответственно 64% и 41%). Столь различные данные, естественно, вызывают сомнения в правильности критериев оценки. В среднем, по данным большинства исследо-

ваний, скрытые, клинически не выявляемые сдвиги показателей функции щитовидной железы встречаются в 10...24% всех случаев, а клинические симптомы нарушений — реже (до 14%).

При лечении литием его концентрация в щитовидной железе в 2,5...5 раз превышает концентрацию в сыворотке крови. Механизмы действия лития на щитовидную железу не выяснены. Возможно, ион лития действует вначале на уровне самой железы, блокируя секрецию ее гормона — тироксина (T_4), стимулируемую тиреотропным гормоном гипофиза (ТТГ). Наряду с этим литий подавляет действие ТТГ на аденилатциклазу, необходимую для транспорта йодидов. Снижение уровня T_4 вызывает, видимо, повышенную секрецию ТТГ и развитие зоба. Помимо прямого ингибирующего действия лития на щитовидную железу, предполагают и возможность иммунного тереоидита, поскольку нередко у больных обнаруживаются антитиреоидные и антитиреоглобулиновые антитела [Del Porto J., 1984; Smigan L. et al., 1984].

Развитие зоба у больных, леченных СЛ, было впервые отмечено в 1968 г. и относится к побочным эффектам длительной терапии (от полугода до нескольких лет). Обычно зоб развивается у людей с индивидуальной или семейной предрасположенностью. Зоб может иметь эутиреоидный характер, но чаще сочетается с понижением функции щитовидной железы, протекающим скрыто или клинически выраженно. Следует учитывать, что в единичных случаях возможно раннее развитие гипотиреоза в первые 2 мес терапии. При выраженной картине снижения функции щитовидной железы (сонливость, повышенная чувствительность к холоду, отечность лица, пальцев рук, охриплость голоса, одышка, брадикардия, вялость сухожильных рефлексов и т. д.) диагноз не вызывает затруднений. Однако в тех случаях, когда на первый план выступают явления брадипсихизма, существует реальная опасность отнесения их за счет депрессивной фазы психоза и вследствие этого — запоздалой отмены СЛ и назначения корригирующей терапии.

При нормальном функционировании щитовидной железы и при наличии большой потребности в ее гормоне первоначальный эффект лития, выражающийся в подавлении секреции гормона, может перекрываться рефлекторным усилением выработки гипофизом тиреотропного гормона и повышением в связи с этим функции щитовидной железы. При этом литий блокирует выведение тироксина из организма, что не происходит у лиц, находящихся в эутиреоидном состоянии. В клинической практике случаи гипертиреоза встречаются редко (всего описано около 20 наблюдений). Обращает на себя внимание то обстоятельство,

что в анамнезе у этих больных и их родственников нередко имели место заболевания щитовидной железы.

Наряду с явлениями гипер- и гипотиреоза могут встречаться случаи дистиреоза, когда в клинической картине присутствуют симптомы как повышенной, так и пониженной функции щитовидной железы.

Обращено внимание на то, что дистиреоз наблюдается у больных, лечившихся карбонатом лития в сочетании с трициклическими антидепрессантами.

Несомненное влияние СЛ на структуру и функцию щитовидной железы предполагает внимательное клиническое обследование больных перед началом литиевой терапии с обращением внимания на форму и размеры щитовидной железы, а также симптомы, указывающие на ее функциональное состояние. Особо тщательное обследование должно проводиться в районах, где встречается эндемический зоб, а также у больных, в анамнезе которых (или у ближайших родственников которых) отмечались заболевания щитовидной железы. В ряде случаев бывает необходим лабораторный контроль функционального состояния железы как до начала, так и в процессе лечения СЛ, причем, по некоторым данным, наиболее значимыми являются показатели уровня ТТГ [Amdisen A., Andersen C., 1982]. При нарушении функции и необходимости литиевой терапии дополнительно к СЛ назначают гормоны щитовидной железы.

Влияние на функцию паращитовидных желез в виде умеренно выраженного гиперпаратиреоза со снижением минеральной насыщенности костей скелета и повышением в сыворотке крови содержания иммунореактивного паратиреоидного гормона встречается весьма редко.

Поражение кожи и волос. При применении СЛ, как правило, в первые 10...12 дней терапии могут отмечаться кожные реакции в виде зудящей пятнисто-папулезной, угревидной сыпи, дерматита, фолликулита, кожных эрозий и язв. Прием СЛ может вызвать обострение хронически протекавших псориатических высыпаний.

Эти явления обычно исчезают при уменьшении дозы лития, иногда — спонтанно при неизменной продолжающейся терапии или закономерно в течение недели после отмены СЛ.

К 1984 г. в литературе описано свыше 30 случаев выпадения волос гнездного и диффузного характера под влиянием СЛ. Учитывая большие масштабы применения литиевой терапии, это осложнение можно считать весьма редким. Поскольку развитию алопеции может способствовать и гипотиреоз, целесообразно исследовать функцию щитовидной железы у больных, находящихся на литиевой терапии и жалующихся на выпадение волос.

При отмене лития выпадение волос прекращается, и они обычно начинают отрастать. Иногда отрастание волос отмечается, несмотря на продолжающуюся терапию.

Поражение глаз во время длительной (несколько лет) терапии СЛ носит характер очень редких наблюдений. В литературе описаны нарушение аккомодации у нескольких больных и единичные наблюдения отека сосочка зрительного нерва, дистрофия роговицы вследствие образования в ней депо СЛ и двустороннего оптического ретробульбарного неврита.

Неврологические побочные эффекты. Иногда гиперкинетический синдром выявляется через 1...2 года после назначения постоянного лечения литием [Peselow E. et al., 1981]; насильственные движения конечностями при этом могут быть размашистыми, неритмичными. Нередко возникают миоклонии. Дрожание рук, век, языка, нижней челюсти резко затрудняет моторику, артикуляцию, прием пищи.

Гиперкинезы, осложняющие лечение солями лития, не купируются холинолитиками. Назначение L-ДОФА противопоказано из-за часто вызываемых ею психических нарушений. Определенное корригирующее влияние оказывают β-блокаторы (анаприлин, обзидан). Дозы (от 60...80 до 120...140 мг/сут) определяются терапевтом на основании оценки состояния сердечно-сосудистой системы. При неэффективности корректоров приходится уменьшать дозу солей лития, а при нарастании неврологических и других признаках интоксикации — прекращать лечение.

Тяжелые осложнения в форме судорожных припадков и состояний, аналогичных злокачественному нейролептическому синдрому, наблюдаются редко. Они возникают обычно при явной передозировке солей лития либо нерегулярном контроле за их содержанием в крови и в случаях, когда резко уменьшается экскреция препаратов из организма.

Экстренная помощь охарактеризована в гл. 1.

Психические побочные эффекты нередко начинаются с первых дней лечения СЛ и заключаются в общей астенизации, легкой утомляемости, трудности сосредоточения при умственной работе. В процессе терапии выявляются замедленность мышления, легкое двигательное беспокойство. В редких случаях, при больших концентрациях лития в крови, возникает резкая двигательная заторможенность, которая может доходить до ступора.

При возникновении выраженных психических побочных эффектов дозы СЛ уменьшают (в среднем в 1,5 раза), а при замедлении мыслительных процессов и резких двигательных расстройствах СЛ отменяют.

Применение СЛ в качестве профилактических средств в редких случаях вызывает нерезко выраженную невротизацию (ас-

тенизацию, утомляемость, эмоциональную неустойчивость, плаксивость, раздражительность, чрезмерную обидчивость и т. п.).

Интоксикация СЛ встречается редко и связана с передозировкой или почечной патологией. Симптомы интоксикации развиваются постепенно и дебютируют обычно диспепсическими симптомами (тошнота, рвота) и усилением тремора. В дальнейшем развивается слабость, возникают мышечные подергивания. Своеобразен внешний облик больных: сухие слизистые рта, запекшиеся губы, блестящие глаза, заострившиеся черты лица, румянец на щеках, иногда подергивание мышц лица. Психомоторная заторможенность с нарастанием интоксикации дополняется смазанной речью, нарушением координаторных проб, спутанностью сознания, двигательным беспокойством, гиперрефлексией, появлением патологических рефлексов, менингеальных знаков, судорожными припадками. Полиурия, характерная для СЛ, сменяется олигурией. Развиваются нарушения сердечно-сосудистых функций, сопор, кома. Смерть обычно наступает от легочных осложнений.

При появлении симптомов интоксикации литий отменяют, назначают обильное питье с увеличенным содержанием поваренной соли, так как натрий является антагонистом лития. В тяжелых случаях внутривенно капельно вводят натрия хлорид (300...400 мл 10% раствора или 2 л 0,9% раствора в два приема в сутки), или натрия гидрокарбонат (300...400 мл 5% раствора в сутки); осмотические диуретики (маннитол или мочевина 60 г/сут), эуфиллин (20 мл 2,4% раствора), реополиглюкин, гемодез, сердечные гликозиды и сосудистые средства. Терапию проводят под контролем общего состояния больного, а также азотного, водно-электролитного, баланса, КОС, свертываемости крови, содержания лития в крови.

При необходимости в схему лечения включают витамины, сульфат магния, седуксен, антибиотики и т. д., а также проводят гемодиализ.

Терапия СЛ достаточно безопасна, однако во избежание описанных выше, пусть и редких, осложнений многие клиницисты считают необходимым перед началом терапии, помимо подробного анамнеза и тщательного осмотра, проведение целенаправленного обследования: анализ крови и мочи, определение содержания в крови мочевины, креатинина, электролитов (в первую очередь натрия), глюкозы, контроль функции щитовидной железы и ЭКГ.

К проблеме побочных эффектов и осложнений нормотимиков примыкает вопрос об особенностях действия СЛ на беременных женщин. Особенностью СЛ является их возможность проникать через плацентарный барьер. Поэтому использование женщинами

СЛ в период беременности является фактором риска возникновения у плода дефектов развития. Появившийся в последние годы термин «литиевые дети» подразумевает наличие таких пороков, как неправильное развитие трехстворчатого клапана и аномалия Эбштейна.

У беременных женщин, принимающих литий, отчетлива тенденция к укорочению сроков беременности, снижению массы новорожденных; увеличивается смертность новорожденных [Källen B., Tanberg A., 1983]. Если дети рождаются без врожденной патологии, то в дальнейшем развитии не выявляется каких-либо особенностей по сравнению со здоровыми детьми, матери которых никогда не получали литий [Schou M., 1976].

Литий легко проникает из крови матери в молоко, и концентрация СЛ составляет почти 50% от таковой в крови матери. Соответственно и содержание лития в сыворотке крови детей 1-й недели жизни приближается к половине, а в дальнейшем — $^1/_3$ концентрации в крови матери. Учитывая эти данные, женщинам детородного возраста, принимающим СЛ, рекомендуется предохраняться от беременности либо прекращать прием лития сразу же при появлении признаков беременности. Нежелательно также грудное вскармливание детей матерями, которые находятся на литиевой терапии.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НОРМОТИМИКОВ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Поскольку терапия СЛ нередко сочетается с применением других медикаментов, необходимо остановиться на побочных эффектах и осложнениях, возникающих при одновременном приеме СЛ и психофармакологических средств, а также противосудорожных, β-адреноблокаторов, мочегонных и некоторых других лекарств.

Сочетание с трициклическими антидепрессантами иногда приводит к усилению экстрапирамидной симптоматики. Имеются данные о том, что антидепрессанты влияют на фармакокинетику лития: концентрация его в крови несколько повышается, а выведение через почки уменьшается.

Клиническая целесообразность сочетания СЛ с нейролептиками подтверждена во многих исследованиях. Вместе с тем при этой лекарственной комбинации имеется некоторый риск возникновения нейротоксических осложнений. В 1974 г. W. Cohen и N. Cohen впервые описали при совместном назначении галоперидола и углекислого лития у 4 больных энцефалопатическую реакцию в виде слабости, сонливости, лихорадки, нарастающей

спутанности сознания, а также экстрапирамидные и мозжечковые расстройства, сочетающиеся с лейкоцитозом и сдвигами ряда биохимических показателей, в частности азота мочевины и сахара крови. В дальнейшем это было подтверждено в наблюдениях других авторов.

Однако тяжелые нейролептические осложнения при сочетании лития с нейролептиками встречаются очень редко. Как правило, побочные эффекты носят характер «литиевых» либо «нейролептических». При этом происходит в основном учащение и утяжеление побочных эффектов лития, в то время как выраженность побочных симптомов нейролептической терапии даже уменьшается [Мосолов С. Н., 1981]. Поэтому при сочетании лития с нейролептиками следует основное внимание уделять побочным эффектам СЛ и следить за концентрацией лития в крови. С. Н. Мосолов в контролируемом исследовании показал, что чаще всего при сочетанной терапии побочные эффекты возникают при комбинации лития с триседилом (82,1%), мажептилом (75%), меллерилом, стелазином и галоперидолом (соответственно 71,4%, 70% и 69,4%). Реже они наблюдаются при сочетании СЛ с лепонексом (33,3%) и аминазином (51,8%). Если при лечении только солями лития побочные эффекты встречались в 20,9%, то при литиево-нейролептической терапии — в 34,9% и были более выраженными и продолжительными. По другим данным, назначение лития с лепонексом может вызывать выраженную патологию ЭЭГ и эпилептиформные припадки [Müller-Oerlinghausen B., 1981]. При развитии острого энцефалопатического синдрома отменяют нейролептики и снижают дозу лития.

Наряду с проявлениями энцефалопатии, при совместном длительном назначении СЛ с нейролептиками имеются отдельные указания на ухудшение концентрационной способности почек [Waller D. et al., 1984]. При комбинации лития с тиоридазином описана полиморфная желудочковая тахикардия [Liberatore M., Robinson D., 1984].

Выраженные побочные явления отмечены при сочетании СЛ с карбамазепином (финлепсин, тегретол). По данным K. Ghose (1978), у 50% больных приходится отменять терапию из-за нейротоксических явлений (слабость, сонливость, расстройства сознания, крупноразмашистый тремор, гиперрефлексия, мозжечковая симптоматика). Подобные же данные приводят S. Shukla и соавт. (1984), подчеркивая, что в крови больных долго сохраняется терапевтический уровень препаратов.

Выше уже упоминалось, что совместное назначение СЛ с β-адреноблокаторами и сердечными гликозидами способствует удлинению атриовентрикулярной проводимости и развитию блокады. Наряду с этим сочетание СЛ с гликозидами может повы-

шать эктопическую активность миокарда, что предполагает тщательный ЭКГ-контроль за этими больными.

Мочегонные препараты из группы тиазидных и тиазидоподобных (гипотиазид, циклометазид, оксодолин — синоним гигротон), а также фуросемид тормозят обратное всасывание натрия в дистальных канальцах почек и компенсаторно усиливают реабсорбцию натрия и лития в проксимальных канальцах. Это приводит к уменьшению клиренса лития, повышению его концентрации в крови и опасности интоксикации. Подобное действие, особенно при длительном приеме, свойственно и диуретикам пролонгированного действия и даже верошпирону (спиронолактону).

Повышение концентрации лития в крови установлено при его сочетании с индометацином (метиндол), диклофенаком (вольтарен). К числу препаратов, комбинация которых с СЛ нежелательна из-за повышения концентрации лития в крови и опасности осложнений токсического характера, относят также буметанид, мазиндол, фенилбутазон. При сочетании СЛ с тетрациклином описано поражение почечных канальцев [Станковская И. М., 1984].

Совместное длительное назначение лития с йодистыми препаратами, особенно в значительных дозах, усиливает их тормозящее действие на функцию щитовидной железы.

При наркозе, проводимом на фоне терапии литием, увеличивается время пребывания больного в состоянии наркоза и пролонгируется действие миорелаксантов. Это следует учитывать и при проведении ЭСТ с миорелаксантами.

Глава 4

ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ

Транквилизаторы занимают особое место в ряду психофармакологических средств, так как их действие в основном распространяется на невротический уровень психопатологических расстройств. Это обстоятельство объясняет популярность транквилизаторов среди врачей и населения. В настоящее время практически каждый грамотный человек — не врач — имеет общее представление о транквилизаторах, нередко позволяя себе принимать их без назначения врача и даже рекомендовать другим как действенное средство «для успокоения». Естественно, при этом не могут учитываться наиболее целесообразные схемы применения, побочные влияния и противопоказания.

Клинические наблюдения показывают с несомненностью, что основным клиническим эффектом транквилизаторов является воздействие на аффективную сферу — снижение эмоциональной возбудимости и напряженности, уменьшение волнения, тревоги и страха. Следствием этого является более адекватное реагирование в трудных и стрессовых ситуациях для данного человека. В англоязычных странах пользуются термином «антитревожные» средства, «анксиолитики», разделяя их на «седативно-гипнотические» (бензодиазепины, мепробамат, барбитураты) и «седативно-автономные» (гидроксазин, азациклонол, метамитил). Для «седативно-гипнотических» характерно уменьшение мышечного тонуса, повышение судорожного порога, при высоких дозах — моторная атаксия и появление толерантности и физической зависимости, а для «седативно-автономных» — повышение мышечного тонуса, понижение судорожного порога, исключение толерантности и физической зависимости.

В европейских странах и в советской медицине чаще употребляется термин «транквилизаторы».

В 1960—1965 гг. во всем мире предпочитали пользоваться таким транквилизатором, как мепробамат. Достаточно напомнить, что в США в те годы производилось около 500 т этого препарата. В последующем резко возросло употребление бензодиазепинов, и в настоящее время они составляют 98% всех назначаемых транквилизаторов.

По данным обследований, проведенных в настоящее время, каждый десятый мужчина и каждая пятая женщина в течение года какое-то время принимают транквилизаторы, чаще бензодиазепины или снотворные. В 1972 г. в США диазепам (седуксен) стоял на первом месте по частоте назначения врачами различных специальностей, а хлордиазепоксид (элениум) — на третьем месте. Врачами было выписано всего 74 200 000 рецептов на диазепам, хлордиазепоксид и оксазепам (тазепам). Полагают, что в странах Запада 10...20% населения (по некоторым данным — даже 30%) регулярно принимают транквилизаторы для снятия тревоги и за последние 20 лет только бензодиазепинами пользовались 500 млн человек, из которых 2% — в течение не менее чем 12 мес [Robins A., 1984]. Следует особенно отметить, что более чем в 60% случаев больные принимают транквилизаторы без назначения врачей.

При подобных масштабах пользования транквилизаторами (в том числе и без контроля врачей) отчетливо выявляется, что транквилизаторы обладают большим диапазоном терапевтической безопасности и даже при значительной передозировке, например при суицидальных попытках, прогноз относительно благоприятен. Однако такой общий вывод не означает, что при

лечении транквилизаторами не возникают побочные эффекты. Некоторые из них встречаются нередко, но не настолько выражены, чтобы из-за них приходилось прекращать терапию, другие — более серьезны, но встречаются редко.

Наиболее распространенными транквилизаторами являются производные бензодиазепина — феназепам, нозепам (оксазепам, тазепам, адумбран, серетан), элениум (либриум, хлордиазепоксид), седуксен (апаурин, валиум, диазепам, сибазон), нитразепам (радедорм, эуноктин), медазепам, производные пропандиола — мепробамат (андаксин, мепротан), а также триоксазин, оксилидин, ноксирон, мидокалм, терален. Реже употребляются производные дифенилметана — гидроксизин (атаракс), азациклонол (атарактан, френквел), метамизил и амизил (бенактизин). Из подгруппы бензодиазепина необходимо особо выделить феназепам как препарат, обладающий особой силой успокаивающего действия (превосходящей седуксен).

Показаниями для применения транквилизаторов является невротический уровень расстройств, в основном так называемые пограничные состояния. К последним относят реактивные и постреактивные состояния, неврозы, психогенные развития личности, психопатии, неврозоподобные и психопатоподобные расстройства при соматических заболеваниях.

Реактивные состояния выражаются остро возникающими недлительными аффективно-шоковыми реакциями (возбуждением или ступором) либо затяжными депрессивными синдромами. Постреактивные состояния характеризуются астенией, астенодепрессивными синдромами и легким психомоторным беспокойством. Клиническими формами неврозов являются истерический невроз, неврастения и невроз навязчивых состояний. Психогенные (иначе — невротические, постреактивные) развития личности носят характер истерических, обсессивных — с ведущим синдромом навязчивости, эксплозивных (взрывчатых), ипохондрических синдромов. Среди психопатий наиболее часто наблюдаемыми формами являются астеническая, возбудимая, психастеническая, истерическая, паранояльная и неустойчивая. Наконец, неврозоподобные, психопатоподобные расстройства при соматических нарушениях возникают при различных заболеваниях внутренних органов, инфекциях и интоксикациях, нарушениях сердечно-сосудистой системы, эндокринных заболеваниях, а также при трофических процессах, разнообразной хирургической патологии, болезнях кожных покровов и т. д.

Синдромологические обозначения указанных пограничных состояний отражают преимущественно аффективные либо вегетативные и соматические расстройства. К аффективным расстройствам должны быть отнесены эмоциональная лабильность, сни-

женное настроение, нерезко выраженные депрессивные (в том числе астенодепрессивные, тревожно-депрессивные, депрессивно-ипохондрические) синдромы, к вегетативным — астеновегетативный синдром (на фоне астенических явлений — потливость, выраженные вазомоторные реакции — неустойчивость пульса и ритма дыхания, функциональные расстройства желудка и кишечника и др.). Однако наиболее частым синдромом пограничных состояний является синдром астенический как в «чистом» виде (быстрая физическая и психическая утомляемость, легкое наступление чувства усталости, затруднения засыпания и плохой сон, нерезко выраженные вегетативные расстройства), так и в форме «осложненных» астений (с навязчивостями, тревогой, снижением настроения, глубокими расстройствами сна, ипохондрией, выраженными нарушениями вегетативных реакций и т. п.).

Поскольку многие из перечисленных заболеваний и синдромов не требуют госпитализации больных, транквилизаторы стали незаменимыми для амбулаторной терапии практически во всех разделах клинической медицины — в неврологии, терапии, педиатрии, дерматологии, отоларингологии, офтальмологии, акушерстве и т. д.

Следует отметить и профилактическое значение приема транквилизаторов — при так называемых «предболезненных» (в частности, преневротических) состояниях, при утомлении и переутомлении, в периоды значительных нервно-психических нагрузок, в предвидении ситуаций, когда может возникнуть невротизация либо нервно-психическое расстройство здорового человека [Александровский Ю. А., 1981; Бобков Ю. Г. и др., 1984].

Таким образом, показаниями для применения всех перечисленных медикаментов является невротическая симптоматика, особенно аффективные расстройства. При этом транквилизаторы вызывают аффективную блокаду, качественно отличающуюся от нейролептической седации. Если последняя носит характер «эмоционально-сковывающей», то транквилизаторы являются «эмоционально-нормализующими».

Вместе с тем, показания к назначению транквилизаторов постоянно дифференцируются. Так, у здоровых лиц, стрессовая реакция которых связана с активацией деятельности, бензодиазепины вызывают ее ухудшение. И, наоборот, когда стресс несет дезорганизующий эффект, транквилизаторы облегчают выполнение заданий [Вальдман А. В., Мартынихин А. В., 1982]. Таким образом, в клинической практике назначение транквилизаторов должно обусловливаться типированием по характеру стресса.

Противопоказаниями к применению транквилизаторов являются: острая почечная и печеночная недостаточность, миастения

и миастенические синдромы, беременность (особенно в первые 3...4 мес). Следует учитывать, что из-за снижения внимания и заторможенности моторных реакций транквилизаторы следует применять с осторожностью водителям автотранспорта и других двигающихся средств, а также лицам, работа которых связана с использованием механизмов (эскалаторы, транспортеры, вращающиеся механизмы).

МЕХАНИЗМЫ ПОБОЧНОГО ДЕЙСТВИЯ

Активность бензодиазепинов обусловлена прежде всего специфическими «бензодиазепиновыми рецепторами» (находящимися на мембранах нейронов головного мозга, в основном во фронтальной и затылочных областях, гипоталамусе, гиппокампе и коре мозжечка), связанными с веществами эндогенной природы (главным образом пептидами, индолами и др.) [Бобков В. Г., Виноградов В. М. и др., 1984; Müller W., 1981].

Поэтому нарушения фармакокинетики упомянутых эндогенных веществ могут способствовать нежелательному действию транквилизаторов.

Снижение же возбудимости лимбико-ретикулярного комплекса, гипоталамуса и таламуса, торможение полисинаптических рефлексов на уровне спинальных рецепторных систем, свойственные транквилизаторам, также могут способствовать развитию побочных эффектов. Помимо этого, под влиянием транквилизаторов снижается активность дофаминовой и адренергической медиации, однако в значительно меньшей степени, чем это происходит при назначении нейролептиков. В. В. Закусовым (1972) также доказано, что, в отличие от других психофармакологических препаратов, транквилизаторы, кроме того, ингибируют активность неврональных систем, регулируемых нейромедиатором γ-аминомасляной кислотой (ГАМК).

Бензодиазепины также активируют эндогенные адаптивные системы.

Среди транквилизаторов особое место занимает амизил (бенакрин, тринквиллин), обладающий выраженным центральным и периферическим холинолитическим действием. Эта особенность амизила объясняет вызываемые им побочные действия в форме свойственных веществам атропиноподобного влияния нарушений психики («атропиновая оглушенность», «атропиновые делирии»).

Соматические побочные действия. *Влияние на сердечно-сосудистую систему.* Большинство транквилизаторов практически не вызывает сердечно-сосудистых расстройств. В известной степени изменения сердечно-сосудистой системы могут возникать при

парентеральном введении седуксена. При этом, по данным литературы, может наблюдаться как бради-, так и тахикардия, гипотензия, изменения ЭКГ.

Нами [Райский В. А. и др., 1972] в специальных исследованиях было показано, что при внутримышечном введении седуксена наблюдается в среднем небольшое (7 ± 2) и в редких случаях умеренное (на 12...16) урежение сердечного ритма, снижение систолического артериального давления в среднем на (12 ± 2) мм рт. ст., а в единичных случаях — на 40...65 мм рт. ст. при исходно повышенном его уровне. При внутривенном введении седуксена в малых дозах (0,21...0,27 мг/кг) пульс урежается в среднем на (11 ± 3) в 1 мин (в отдельных случаях — до 30 в 1 мин). При вливании более высоких доз (0,34...0,5 мг/кг) тотчас наступает учащение ритма в среднем на (14 ± 5) в 1 мин (в отдельных случаях на 25...30 в 1 мин). Через 15 мин частота сердечных сокращений уменьшается, но в течение 2 ч так и не возвращается к норме. Гипотензивное действие седуксена при внутривенном введении выражено в той же степени, что и при внутримышечном — (11 ± 2) мм рт. ст. Сходные данные приводят другие авторы.

Максимальные гемодинамические эффекты наблюдаются, по нашим данным, при внутримышечном введении через 1...2 ч, а при внутривенном — через 15...30 мин после введения препарата. При назначении седуксена парентерально могут возникать преходящая синусовая аритмия, смещение интервала $S—T$, уменьшение амплитуды положительных и появление отрицательных зубцов T на ЭКГ. Чаще это наблюдается у больных с выраженными дистрофическими и рубцовыми изменениями миокарда. A. Granata и G. Broussard (1968) описали на ЭКГ «комплекс гирлянды», включающий изменения формы и положения интервалов $S—T$ и $R—Q$.

По данным фазовой структуры систолы седуксен уменьшает сократительную активность миокарда, чаще при внутривенном вливании (в 50%) и у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, реже — при внутримышечном введении препарата (в 24%). Аналогичные данные получил K. Shaller (1973) при механокардиографическом методе исследования; косвенные указания (уменьшение ударного объема крови) приводят в своих работах Р. Н. Лебедева и соавт. (1973) и S. Rao и соавт. (1973).

При назначении седуксена внутрь нами не отмечено изменений гемодинамических и электрофизиологических показателей.

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что гипотензивный эффект седуксена обусловлен его спазмолитическими свойствами и уменьшением сократительной активности мио-

карда. Седуксен угнетает деятельность вазодепрессорной области продолговатого мозга, что в ряде случаев влечет за собой усиление прессорных вазомоторных рефлексов. Возможно, что этот механизм имеет значение в ухудшении условий коронарного кровообращения у больных с тяжелым атеросклерозом коронарных артерий, когда способность последних к компенсаторному расширению ограничена.

Влияние других транквилизаторов на гемодинамические показатели практически малозначимо. Следует упомянуть лишь описания единичных случаев головокружений и обмороков при терапии седуксеном и элениумом, а также коллаптоидных реакций при быстром повышении доз феназепама у пожилых людей.

Система дыхания. Имеются указания на то, что бензодиазепиновые транквилизаторы угнетающе действуют на дыхательный центр. Преимущественно это относится к седуксену, после внутривенного вливания которого описано несколько случаев остановки дыхания [Kirchmair W., Drexel H., 1983].

Желудочно-кишечные расстройства чаще проявляются запорами. Показано, что диазепам (седуксен) замедляет эвакуацию бария из желудка и прохождение его по кишечнику. Помимо тормозящего влияния на желудочно-кишечную моторику, он снижает секрецию и кислотность желудочного сока. В единичных случаях, видимо, вследствие индивидуальной чувствительности возникает гастралгия. Некоторые больные на фоне приема транквилизаторов отмечают повышение аппетита, однако не исключено, что это явление вторично и связано с угасанием невротической симптоматики, нередко сопровождающейся снижением аппетита.

Поражение печени вследствие приема транквилизаторов представляет большую редкость. Имеются единичные описания холестатической желтухи и паренхиматозного гепатита на фоне приема хлордиазепоксида (элениума) и диазепама (седуксена), причем связь некоторых из этих осложнений с приемом транквилизаторов недостаточно убедительна.

Обострение хронического холецистита при лечении элениумом и седуксеном встречается несколько чаще, но, как правило, выражено нерезко и не требует отмены препарата. В этих случаях рекомендуется назначение желчегонных средств.

Изменения крови. При лечении мепробаматом описаны случаи апластической анемии, тромбоцитопении, агранулоцитоза, анемии, панцитопении. Однако в большинстве случаев при этом больные принимали мепробамат в сочетании с другими препаратами, в том числе условно гемотоксичными. Единичные наблюдения такого рода имеются при использовании хлордиазепоксида (элениума) и диазепама (седуксена). Поскольку побочное

9 Зак. 1133

действие этих препаратов на кровь не типично, скорее всего возникновение осложнения связано с индивидуальной чувствительностью.

Влияние на половую функцию. В литературе опубликованы клинические наблюдения, подтвержденные экспериментальными исследованиями, об анэякулярном действии транквилизаторов — производных бензодиазепина. Чаще этот побочный эффект встречается у лиц, склонных к поздней эякуляции. В некоторых случаях транквилизаторы снижают либидо и нарушают эрекцию. Все перечисленные побочные эффекты кратковременны, непосредственно связаны с терапией и проходят после ее отмены.

Кожные высыпания аллергического характера при лечении транквилизаторами могут наблюдаться в виде крапивницы, пятнистых и папулезных сыпей. Описана также фотосенситивность. Лечение включает отмену транквилизатора и назначение антигистаминных средств. При необходимости продолжить психофармакотерапию назначают препарат другой химической структуры.

I. Langlois и соавт. (1983) сообщают, что валиум (седуксен) способствует уменьшению или исчезновению роговичного рефлекса и гипотонии глаза. Транквилизаторы, обладающие миорелаксирующими свойствами, могут вызвать расстройство аккомодации, а также отклонение глазных яблок внутрь или кнаружи (эзофория и экзофория).

Внутривенное введение диазепама может привести к развитию тромбофлебита в 6...8% случаев [Martin D. et al., 1983]. Однако это осложнение может быть связано не со свойствами диазепама, а с особенностями растворителей, используемых различными фирмами.

Неврологические побочные проявления вследствие лечения транквилизаторами встречаются относительно редко. Они обусловлены индивидуально повышенной чувствительностью к препаратам данной группы, длительным приемом больших доз или однократным парентеральным введением растворимых транквилизаторов. Наиболее характерное побочное действие — резкая миорелаксация, выражающаяся крайней слабостью, адинамией, шаткостью и неуверенностью при ходьбе. Иногда появляется нистагм.

У лиц пожилого и старческого возраста этот синдром может достигать резкой выраженности и приобретать затяжной характер. Становится невозможной ходьба (из-за мышечной слабости и сопряженной с ней дискоординации движений), возникает дизартрия, затрудняется глотание, наблюдается дисфония. При

резком расслаблении мышечных сфинктеров может наблюдаться недержание мочи и кала.

При нерезкой выраженности побочных явлений можно ограничиться уменьшением дозировки транквилизаторов. В случаях резких, затяжных неврологических нарушений транквилизаторы отменяются и назначаются антихолинэстеразные препараты, повышающие уровень медиации на уровне нейромышечных синапсов — прозерин (подкожно по 1 мл 0,05% раствора 1—2 раза в день или внутрь по 10...15 мг 2—3 раза в день) или оксазил (внутрь по 5 мг 2—3 раза в день). Назначение транквилизаторов может провоцировать ухудшение состояния больных миастенией. Амизил иногда вызывает побочные явления, сходные с другими холинолитиками (см. гл. 1).

Психические побочные действия. Транквилизаторы, как правило, не вызывают выраженных психических побочных эффектов. Однако необходимо иметь в виду возможность непредсказуемого побочного эффекта любого транквилизатора — парадоксальную реакцию. Речь идет о развитии симптоматики, противоположной ожидаемой: усиление тревоги, страха, раздражительности, бессонницы, двигательного беспокойства. Замена одного транквилизатора на другой ведет к аналогичным эффектам, что свидетельствует о биохимически индивидуальных реакциях, а не о переносимости конкретного транквилизатора. У родственников таких больных отмечаются подобные парадоксальные реакции.

Транквилизаторы вообще, и бензодиазепины в частности, при приеме здоровыми людьми в условиях профессиональной деятельности должны применяться ограниченно. Они прежде всего понижают активность систем мозга, обеспечивающих процессы восприятия и переработку информации. Далее, они снижают настроение (но у 2...4% людей вызывают эйфорию), ведут к импульсивным эмоционально-двигательным реакциям, иногда вызывают аллергические реакции. Длительные приемы транквилизаторов у здоровых людей могут привести к неоправданным реакциям — враждебности, гневливости, ярости [Бобков Ю. Г. и др., 1984].

При назначении транквилизаторов для терапии пограничных состояний в ряде случаев через несколько дней или недель от начала терапии усиливаются астенические явления, вялость, нарушение внимания и способности к концентрации усилий при работе, появляются соматические неприятные ощущения (усиление перистальтики и боли в кишечнике, изменения темпа дыхания, боли в сердце), а во второй половине дня — слезливость, легкая возбудимость, сниженное настроение с появлением суицидальных мыслей и намерений. Подобные явления, по нашим

наблюдениям, чаще наблюдаются у эмоционально неустойчивых личностей. В таких случаях лечение транквилизаторами приходится прекращать.

Основные психические побочные эффекты транквилизаторов связаны с одним из главных фармакогенных эффектов действия транквилизаторов — седацией. Это свойство отчетливо выражено у мепробамата, феназепама, элениума, амизила и менее выражено у седуксена. Прием транквилизаторов, приводя к изменению основной невротической симптоматики, при передозировках может вызывать чрезмерно выраженное угнетение психических функций в виде сомноленции, безразличия к происходящему, двигательную заторможенность. При этом желательный эффект нормализации сна может сопровождаться просоночной дезориентировкой, обычно с отчетливыми вегетативными реакциями — сухостью слизистых, безотчетным страхом, сердцебиением.

Высокие дозы транквилизаторов (особенно амизила) могут вызывать изменения сознания, включение в ведущую невротическую симптоматику элементов психотических синдромов, в основном делириозных. Такие особенности реакции на транквилизаторы отмечаются у больных с резидуальными органическими нарушениями ЦНС, с сосудистой неполноценностью мозга и у лиц пожилого возраста. Длительное, в течение нескольких месяцев, применение феназепама, может приводить к развитию выраженных делириозных состояний. Последние отмечаются у лиц любого возраста, но чаще — у пожилых людей.

Синдром отмены. Внезапное прекращение приема транквилизаторов (особенно бензодиазепинов) почти у половины лечившихся больных вызывает синдром отмены. Факторами риска возникновения этого синдрома являются высокие дозы и длительный (несколько недель, месяцев) прием препарата, внезапный обрыв приема, а также алкоголизм и одновременный прием транквилизаторов.

Клинические явления синдрома отмены в целом могут быть разделены на проявления невротического или психотического уровня. Проявления невротического уровня развиваются на 12-й день после резкого прекращения приема, продолжаются до 1...10 дней и характеризуются выраженной тоской, злобным настроением (в 95% случаев), тремором (42%), бессонницей, усилением потоотделения, мышечными болями. Психотические расстройства формируются на 3...12-й день после отмены, длятся 7...21 день и выражаются делириозными состояниями, параноидным бредом, эпилептическими припадками. Психотические явления отмечаются весьма редко (1 наблюдение на 50 млн месячного терапевтического применения бензодиазепинов), причем риск развития судорог и делирия пропорционален длитель-

ности воздействия медикамента и величине дозировок. В литературе, впрочем, описаны неблагоприятные побочные явления от приема 15 мг диазепама в сутки, а судороги — после 3-месячного приема диазепама в дозе 30 мг/сут. Описаны и генерализованные судорожные припадки [Buylaert W., 1981].

Наблюдения за особенностями синдрома отмены позволяют сделать вывод, что транквилизаторы следует отменять постепенно (при одновременном приеме нескольких транквилизаторов — постепенное снижение дозы каждого медикамента). Возникающие при этом побочные явления характеризуются нерезкой выраженностью. Например, бессонница при резкой отмене возникает у 63% больных, тремор — у 50%, мышечные спазмы — у 25%, а при постепенной отмене — соответственно у 36%, 36% и 14%, и при этом они выражены слабее. Отмена бензодиазепинов после 6...12-месячного непрерывного приема может продолжаться от 4 нед до 3 мес [Vahrman S., 1971].

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Бензодиазепиновые транквилизаторы при совместном назначении с медикаментами, подавляюще действующими на ЦНС, потенцируют их эффект за счет синергизма. Это относится к наркотическим анальгетикам, средствам для наркоза, снотворным, седативным, нейролептикам с выраженным седативным эффектом. Седуксен потенцирует эффект миорелаксирующих средств, увеличивая степень и длительность нервно-мышечного блока, и таким образом уменьшает потребность в миорелаксантах.

Клинически и экспериментально показано, что при взаимодействии бензодиазепиновых транквилизаторов и сердечных гликозидов кардиотоксичность последних возрастает. Предполагается, что это связано с изменениями содержания катехоламинов в тканях.

Глюкагон ускоряет биотрансформацию элениума, что может потребовать увеличение дозы транквилизатора.

При других лекарственных сочетаниях возможно замедление метаболизма транквилизаторов. Это имеет место, например, при сочетании седуксена и элениума с тетурамом (антабус). В подобных случаях нередко отмечается усиление терапевтического эффекта транквилизаторов.

При необходимости назначения транквилизаторов с противоязвенным препаратом циметидином (тагамет, цинамет) следует учитывать, что он является ингибитором активности микросомальных ферментов печени, угнетает печеночный метаболизм

и клиренс транквилизаторов, подвергающихся гидроксилированию и деалкилированию (седуксен, элениум, эуноктин, рудотель и др.). Так, циметидин уменьшает плазменный клиренс седуксена, его метаболита (дезметилдиазепама) и элениума соответственно на 43%, 28% и 63% и увеличивает период их полужизни. Толерантность к этому эффекту не развивается, но он быстро проходит после отмены циметидина. При длительном совместном применении циметидина и седуксена равновесная концентрация последнего возрастает на 30...80% [Somogyi A., Gugler R., 1982]. В этих случаях, таким образом, надо быть готовым к усилению как основных, так и побочных свойств транквилизаторов. В отличие от седуксена, элениума, эуноктина и рудотеля, фармакокинетика оксазепама (тазепам, нозепам) и лоразепама (ативан) при сочетании их с циметидином не изменяется, так как они метаболизируются не путем окисления, а глюкуронизацией. Всасывание транквилизаторов при их совместном применении с антацидными препаратами замедлено, хотя это не отражается на полноте всасывания. Например, при приеме седуксена совместно с антацидами его концентрация в крови в течение 2 сут остается более низкой, чем при изолированном приеме. В отношении седуксена показано, что скорость его абсорбции уменьшается при приеме вместе с пищей или сразу после еды.

Транквилизаторы бензодиазепинового ряда нецелесообразно назначать вместе с препаратами леводопы, так как вследствие их антагонизма антипаркинсонический эффект ослабевает.

При сочетании седуксена с фентанилом снижается концентрация норадреналина и адреналина в крови, усиливается гипотензивное действие.

Мепробамат, а также бензодиазепиновые транквилизаторы, особенно седуксен, выполняют роль энзиматических индукторов, поэтому при сочетании с некоторыми лекарствами, в частности с контрацептивами, происходит инактивация последних. По этой причине при совместном применении бензодиазепинов с оральными контрацептивами эффективность последних снижается и повышается риск возникновения беременности. В свою очередь, эстропрогестативы, назначаемые для оральной контрацепции, могут изменять активность одновременно принимаемых транквилизаторов. Синтетические эстрогены, связываясь с цитохромом Р-450, вызывают дефицит ферментов, необходимых для окисления других лекарств. У женщин, использовавших эстропрогестативы, период полужизни диазепама (седуксена) увеличивался на 47%, а клиренс метаболитов уменьшался до 67%. Помимо диазепама, изменяется метаболизм нитразепама (эуноктин, радедорм), элениума, рудотеля, что может усиливать основные психотропные и побочные эффекты.

Имеются данные о том, что мепробамат и диазепам снижают активность антикоагулянтов. Отмена транквилизаторов при продолжающемся приеме антикоагулянтов может привести к тяжелым кровотечениям.

Противоречивы сведения о взаимодействии диазепама и хлордиазепоксида (элениума) с противосудорожным средством дифенином. В большинстве случаев распад дифенина замедляется, его действие усиливается. Однако имеются данные и обратного характера (при комбинации с диазепамом), так что эффект подобного сочетания непредсказуем.

При приеме водного раствора этилового спирта возникает угнетение метаболизма транквилизаторов и их основных метаболитов. Этим часто объясняется усиление психомоторных нарушений при сочетанном приеме бензодиазепинов и алкоголя. Однако наряду с реакциями потенцирования и взаимного синергизма может наблюдаться феномен извращенной фармакологической активности. Имеются данные о том, что этанол снижает клиренс бензодиазепинов при приеме их внутрь, так как на первом этапе подавляет метаболизм препаратов, которые поступают через портальную вену в печень в высокой концентрации, но не влияет на клиренс транквилизаторов при их внутривенном введении [Lieber Ch., 1980]. Экспериментально и клинически показано также, что при хроническом приеме алкоголя имеет место резкое увеличение клиренса мепробамата.

По всей видимости, с приемом алкоголя связан и трагический, ставший всемирно известным, случай с американкой Карен Куинлан. В начале 1975 г. после психической травмы она приняла большую дозу транквилизатора и через короткое время выпила несколько рюмок джина с тоником. Вскоре она потеряла сознание и находилась в коматозном состоянии до смерти в течение 10 лет (первое время на управляемом дыхании, впоследствии — на самостоятельном дыхании). Диагноз: органическая энцефалопатия. Этот трагический случай вызвал дебаты и законодательные акты о целесообразности проведения и сроках прекращения реанимационных мероприятий.

Глава 5

СТИМУЛЯТОРЫ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Применение стимуляторов в медицинских целях началось более полувека назад, когда было предложено лечение отеков слизистой носа ингаляциями амфетамина. Поскольку сразу же обнаружился выраженный стимулирующий эффект препарата, он стал применяться как стимулятор деятельности ЦНС.

В настоящее время основными стимуляторами являются фенилалкиламины — амфетамин (бензедрин, фенамин, психотон); первитин (адипекс, метедрин, макситон, метиламфетамин); прелюдин (грацидин), фенатин; производные дифенилметана — меридил (центедрин, ритамин, рилатин); пиридрол (окпрадол, мератран, моксидин); производные сиднонимина — сиднокарб, сиднофен, а также изоксадон (стимул, цилерт, центрамин), тазамин, Г-1983.

Наиболее сильным стимулятором является первитин, его действие в два раза превышает фармакогенный эффект фенамина. Однако в последнее время в литературе высказаны обоснованные ограничения применения этих стимуляторов. Так, предлагается, чтобы их прием был однократным, с последующим перерывом; более того, их прием предлагается ограничить экстремальными ситуациями [Бобков Ю. Г. и др., 1984].

Поэтому в клинической практике в настоящее время наиболее широко применяются сиднокарб, сиднофен (реже — ноотропы, психоэнергизаторы и нейропептиды; см. специальный раздел).

Показателями для применения стимуляторов являются приступы нарколепсии, последствия энцефалита различной этиологии с сонливостью и заторможенностью, легкие депрессивные и астенические состояния, некоторые формы шизофрении (в основном с апато-абулическими явлениями), последствия травм головного мозга, алкогольная абстиненция. Стимуляторы (в частности, сиднокарб) назначаются также в качестве корректоров при побочных действиях бензодиазепинов и при слабости родовой деятельности (фенамин).

Стимуляторы, как правило, назначают в первой половине дня — во избежание нарушений ночного сна. Противопоказания для назначения стимуляторов — болезненные состояния с бессонницей, общий атеросклероз, склероз мозговых сосудов, гипертиреоз, недостаточная масса тела, психомоторное беспокойство или возбуждение, тревожно-депрессивные состояния.

Характерным действием стимуляторов на здоровых людей является наступление усталости при физической и умственной работе в более длительные сроки, чем это обычно свойственно конкретному человеку, уменьшение чувства усталости, снижение потребности в отдыхе и сне. Состояние бодрствования, обусловленное стимуляторами, ощущается как приятное, с легкой усвояемостью нового материала (например, учебного), улучшением запоминания, бодростью, самоуверенностью, повышением настроения (до степени эйфории). Как правило, обостряется деятельность органов чувств, уменьшается восприятие болевых ощущений. Умственная работа после приема стимуляторов вы-

полняется облегченно. Описаны случаи, когда периоды непрерывного бодрствования после приема фенамина продолжались 120...180 ч.

Установлено, что действие стимуляторов (особено фенамина) различно на здоровых людей, находящихся в состоянии неутомления и утомления: при утомлении действие препарата намного сильнее.

Вместе с тем у значительного числа здоровых лиц (около 10%) фенамин вызывает парадоксальную реакцию: усталость, тревожность, замедление мышления и моторики, иногда — сон.

Стимулирующее действие фенамина и подобных ему средств обусловливается активацией адренергических систем мозга, усилением окислительных процессов, накоплением лактата и ацидозом.

При этом, естественно, происходит неоправданно высокий распад энергии, усиленный обмен кислорода в тканях и их гипоксия. Поэтому, в конечном итоге, могут развиваться побочные эффекты, отмеченные ниже, а при длительном приеме — нарушения поведения.

Соматические побочные эффекты применения стимуляторов заключаются в появлении чувства дискомфорта, тахикардии (редко — с экстрасистолиями) и повышении артериального давления. Однако такие проявления отмечаются на относительно высоких дозах. При слабой выраженности этих явлений они купируются β-адреноблокаторами (тразикор, анаприлин) в индивидуально избираемых дозах — в среднем 20...80 мг/сут. При значительной тахикардии, подъеме артериального давления и аритмии применяются симптоматические средства.

Неврологические побочные эффекты проявляются неустойчивостью реакций вегетативной нервной системы, тремором пальцев рук (в тяжелых случаях — тремором конечностей и туловища), сужением зрачков, высокими сухожильными рефлексами.

Психические побочные эффекты по клинической картине в известной мере условно разделяются на неврозоподобные и психотические состояния.

Неврозоподобные расстройства могут возникать при неоднократном приеме любых стимуляторов. Клинически они выражаются эмоциональной неустойчивостью (с преобладанием тревожности), раздражительностью, нарушениями сна. Нередко отмечаются непоседливость, неспособность долго находиться в одном положении, стремление к деятельности (при этом начатая работа не доводится до конца), эйфория, а также гипоманиакальные состояния.

Психотические состояния, описанные в основном при применении амфетамина, различны при острой интоксикации стимуляторами или при хроническом отравлении.

При острой интоксикации чаще наблюдаются делириозные состояния с устрашающими зрительными галлюцинациями, двигательным беспокойством, затруднением контакта. При этом сужены зрачки, повышена температура тела, расстроена координация движений. Длительность такого делирия — до 1...2 дней. Реже регистрируются состояния с отсутствием грубых нарушений сознания, но с двигательным беспокойством, слуховыми галлюцинациями, бредовыми идеями воздействия, страхом, тревогой (в литературе отмечается сходство клинической картины острой интоксикации стимуляторами с остро возникающей галлюцинаторно-параноидной формой шизофрении). Описаны также психозы с кратковременными делириозно-депрессивными картинами, а также маниакальные состояния.

Психозы при хронической интоксикации обычно возникают через несколько недель от начала приема стимулятора (в основном это касается препаратов фенаминоподобного действия), но описаны и случаи начала психоза после 6...8 мес непрерывного приема медикамента. Эти психозы характеризуются галлюцинаторно-бредовыми синдромами с бредом преследования, физического воздействия, страхом, подозрительностью, злобностью и агрессивностью. Поскольку длительность таких психозов — от нескольких недель до 2...3 лет, практически всегда возникает необходимость дифференциального диагноза с процессуальными шизофреническими заболеваниями. Подобные шизофреноподобные картины считаются характерными для психозов при хронических интоксикациях стимуляторами. В литературе утверждается положение, что, например, фенамин вызывает «экспериментальную модель шизофрении» [Wainec S. et al., 1981].

Как правило, психотические синдромы подвергаются обратному развитию через 3...5 нед (в 10...15% случаев длительность психоза составляет 7...12 мес), но нам представляется сомнительным столь длительное течение токсического психоза. Вероятнее, в подобных случаях речь идет о провокации процессуальных эндогенных психозов.

При хроническом употреблении первитина описано своеобразное содержание обманов восприятий и бреда — ползание мелких животных и паразитов по коже и под кожей (аналогичное содержание бреда отмечается и при кокаиновой интоксикации). В качестве купирующих психоз при интоксикации стимуляторами средств используются тизерцин или аминазин.

При применении стимуляторов в психиатрической практике следует помнить, что все стимуляторы обладают свойством акти-

вировать уже исчезнувшие проявления психоза — особенно бред, галлюцинации и аффективные нарушения.

Внезапная отмена стимуляторов у лиц, регулярно их принимающих, ведет к развитию атипичных делириозных состояний — нарушениям сознания, зрительным галлюцинациям, нередко с мутизмом и каталепсией. Явления отмены возникают через 3...5 дней и длятся 2...10 дней.

Опасность развития привыкания к стимуляторам довольно высока, в частности при приеме больших доз прелюдина для снижения массы тела. Описаны случаи регулярного применения до 980 мг фенамина, 800 мг первитина, 1500 мг прелюдина. Ведущее значение в формировании привыкания к стимуляторам принадлежит личностным особенностям.

Отметим, что наиболее широкое распространение употрбление фенамина получило в странах Дальнего Востока и Азии (особенно в Японии).

Глава 6

НООТРОПЫ, ПСИХОЭНЕРГИЗАТОРЫ И НЕЙРОПЕПТИДЫ

Препараты, рассматриваемые в этой главе, существенно отличаются от медикаментов, побочные действия которых описаны в предыдущих главах. Условия современного труда, особенно в неблагоприятных условиях и при эмоциональных нагрузках, диктуют необходимость ускорения и совершенствования механизмов адаптации человека. Увеличение доли операторского труда и уменьшение доли физических затрат, сопровождаемых нервно-психическим напряжением, способствуют перегрузкам и срывам психической деятельности. Поэтому перед медициной в последние годы встала новая задача — разработка «фармакологии здорового человека», т. е. изыскание средств, которые расширили бы границы адаптации и резистентности организма к воздействию экстремальных факторов [Бобков Ю. Г. и др., 1984].

Ноотропы, психоэнергизаторы и нейропептиды являются одними из первых препаратов, вошедших в практику «фармакологии здорового человека». Предпосылки для их клинического применения создали биологически активные вещества растительного происхождения»[1] [Брехман И. И., 1980].

---

[1] В последние годы описана физическая и психическая зависимость от широко распространенного стимулятора — настойки женьшеня; при длительном приеме в 10% случаев возникает синдром абстиненции [Vaile Ch., 1982].

Общим в клиническом действии ноотропов, психоэнергизаторов и нейропептидов является активация пластических процессов в ЦНС вследствие усиления синтеза РНК и белков, улучшения энергетического состояния клеток мозга и повышения их устойчивости к неблагоприятным и повреждающим (травма, шок, гипоксия) факторам, активация высших психических функций.

Наибольшее клиническое применение получили ноотропы — пирацетам (ноотропил), γ-аминомасляная кислота (ГАМК) — аминалон или гаммалон и ее производные — натрия оксибутират, пиридитол (энцефабол), фенибут, пантогам, бемитил.

К психоэнергизаторам относятся энергодающие и анаболизирующие препараты — разрешенный к применению в СССР ацефен (люцидрил, центрофеноксин) и ряд используемых за рубежом медикаментов (гептамилон, деанол, панклар, эуклидан, актетрал, тонибрал). Ацефен, по данным литературы, может быть отнесен и к ноотропам.

Новым классом регуляторов и корректоров психических функций являются нейропептиды. Показано, что они способны оказывать разнообразные эффекты, в том числе влиять на механизмы мотивации, эмоций, памяти, сна, оказывать стимулирующее на ЦНС влияние. Наиболее подробно изучены в клинике вазопрессин, пептид дельта-сна, либерины, гиперангиотензин I—II—III, гастрин, окситоцин, глюкагон, брадикинин и др. [Климов П. К., 1986].

Ноотропы, психоэнергизаторы и нейропептиды рекомендуются для повышения умственной и физической работоспособности, активирования высших функций мозга, особенно при разнообразных экстремальных условиях, повышения устойчивости мозга к повреждающим факторам (особенно к гипоксии), улучшения памяти и внимания, процессов обучения, повышения скорости психических реакций, нормализации эмоционального состояния и сна, а также для стимулирования процессов восстановления. Некоторые ноотропы (фенибут) имеют отчетливое транквилизирующее действие.

В клинической практике ноотропы и психоэнергизаторы показаны при синдромах астении, адинамии, затруднениях интеллектуальной деятельности, обусловленных неврозами, сосудистыми заболеваниями головного мозга (особенно с нарушениями мозгового кровообращения), травмами мозга (в остром периоде и в периоде восстановления), предстарческими и старческими заболеваниями головного мозга, а также при абстиненции, наркоманиях и алкоголизме. Широко применяются ноотропы и при лечении заболеваний внутренних органов. Особенно успешным действие ноотропов оказалось при психоорганических расстрой-

ствах (лечение при этом может продолжаться до нескольких недель и месяцев и в значительных дозах). При этом установлено, что ноотропы неэффективны лишь при далеко зашедших органических процессах. Пирацетам в больших дозах (400...2400 мг) применяется для купирования психотических состояний при шизофрении (в частности, применение пирацетама может быть эффективно при сочетании с различными нейролептиками либо с оксибутиратом натрия).

Нейропептиды положительно действуют при мозговом атеросклерозе, травмах мозга с нарушениями памяти, а также при корсаковском расстройстве памяти различной этиологии и при наркоманической и алкогольной абстиненции. Имеются данные об успешном применении вазопрессина для купирования интоксикационного (циклодолового) делирия. Отмечено также отчетливое седативное действие его больших доз (500...900 мкг/сут интраназально, капельно).

Противопоказаниями к применению ноотропов являются беременность, острая почечная недостаточность, склонность к кровотечениям.

Соматическими побочными эффектами являются диспепсические расстройства у лиц молодого и среднего возраста, а у пожилых людей — усиление (обострение) коронарной недостаточности и колебания артериального давления. Субъективно частые ощущения жара могут сопровождаться субфебрильной температурой. На агрегацию тромбоцитов ноотропы оказывают угнетающее действие, особенно при высоких дозах (свыше 8 г/сут).

Неврологические побочные действия ноотропов не описаны.

Психические побочные эффекты при приеме ноотропов выражаются ощущением внутреннего напряжения, легким двигательным беспокойством, повышенной раздражительностью, усилением двигательной активности и повышением сексуальности, нарушениями сна. Специальное изучение динамики ЭЭГ при 2-недельном приеме пирацетама выявило, что он влияет на поверхностные и глубокие структуры мозга [Nikolova M. et al., 1980].

Отмеченные побочные действия ноотропов подвергаются обратному развитию при уменьшении дозировок, однако повышение дозировок вместе с усилением эффективности препарата ведет и к усилению побочных эффектов.

Побочные эффекты и осложнения при приеме нейропептидов не описаны. Однако каждый из этих препаратов имеет многообразное действие на эндокринную систему, систему кровообращения, пищеварения, сердечно-сосудистую систему, и поэтому можно лишь предполагать их непредсказуемые побочные эффекты и отдаленные последствия [Бобков Ю. Г. и др., 1984].

Глава 7

ПСИХОДИЗЛЕПТИКИ

К психодизлептикам относят фармакологические препараты, первично вызывающие у здоровых людей нарушения психической деятельности — «модельные психозы». Различны обозначения этой группы психофармакологических средств: галлюциногены, шизогенные вещества, психотомиметики и др. Эти препараты вначале использовались для выяснения механизмов психотических нарушений. В медицинской практике за рубежом психодизлептики имеют ограниченное применение: для активации психотических, особенно галлюцинаторно-параноидных, проявлений в случаях малокурабельных процессуальных заболеваний (что ведет к благоприятному воздействию тех препаратов, которые до этого были неэффективны); для снятия или уменьшения чувства тревоги; для усиления эмоционально насыщенных переживаний прошлого, что бывает желательным при некоторых видах психотерапии. В клинической практике отмечаются и случаи интоксикаций при случайных приемах либо при злоупотреблениях. Кстати, наркомании психодизлептиками за рубежом имеют большое распространение. Поэтому в зарубежной литературе описаны разнообразные побочные действия и тяжелые осложнения вплоть до смертельных исходов [Cekiera C., 1985].

При применении психодизлептиков с лечебной целью, а также в аутоэкспериментах одновременно делались попытки разрешения теоретических проблем психиатрии: например, изучались закономерности формирования экзогенных психозов, биохимические и нейрофизиологические корреляты психопатологических явлений, роль сознания при деперсонализациях, расстройства сенсорного синтеза, патология восприятия времени и т. д.

Исследование модельных психозов способствовало внедрению в психиатрию методов биохимии, физиологии и фармакологии.

Известно, что выделяют несколько групп психодизлептиков — производные лизергиновой кислоты, триптамина, фенилэтиламина, гликолевой кислоты, а также производные иных соединений («другие психодизлептики»).

К производным лизергиновой кислоты относят ее амиды — морфолид, этиламид и наиболее известный представитель — диэтиламид (ДЛК, LSD-25), а также синтезированные на основе ДЛК СТП, БЦ, ЮБ-314. Производные триптамина — буфотенин, псилоцин, псилоцибин. Производными гликолевой кислоты

являются дитран, амизил (бенактизин). К «другим» относят сернил, гармин, мескалин, каннабиол (действующее начало гашиша).

Обобщенные литературные данные об основных психодизлептиках, их токсических дозах, скрытом периоде и продолжительности вызываемых ими психотических состояний представлены в табл. 3.

Таблица 3

Основные психодизлептики и особенности их токсического действия

Группа	Представитель	Токсические психотические дозы для человека	Скрытый период интоксикации	Продолжительность психотического состояния, ч
Производные лизергиновой кислоты	ДЛК	0,07 ... ... 0,15 мг	30 ... 40 мин	4 ... 8
Производные триптамина	Псилоцибин	10 ... 30 мг	20 ... 30 мин	3 ... 4
Производные гликолевой кислоты	Дитран	10 ... 20 мг	15 ... 30 мин	10 ... 36
	Амизил	40 ... 200 мг	15 ... 30 мин	4 ... 12
Разные	Мескалин	0,4 ... 0,7 г	1 ... 2 ч	4 ... 8

Из таблицы видно, что психотические дозы этих препаратов невелики. Отметим, что имеется и большой разрыв между дозами, вызывающими психоз, и дозами, обусловливающими тяжелые соматические осложнения (в 100...10 000 раз). Исследования психодизлептиков выявили важный для понимания экзогенных психозов факт: малые их дозы вызывают различный по клинической картине эффект, зависящий от индивидуальных личностных особенностей, а при больших дозах клиника «модельного психоза» невариабельна, стандартна [Мильштейн Г. И., Спивак Л. И., 1976].

Рассмотрение побочных эффектов психодизлептиков целесообразно провести по двум наиболее изученным группам этих веществ — производным гликолевой кислоты и производным лизергиновой кислоты.

Гликолаты относятся к центральным холинолитикам с выраженным атропиноподобным действием. Поэтому *соматические побочные расстройства* при их действии заключаются в тахикардии (до 150...180 уд/мин), сердечных аритмиях, повышении артериального давления (до 120/200), гиперемии и сухости кожи, сухости слизистых, болях и дискомфорте в желудочно-

кишечном тракте. Обычно повышается температура тела, и этому симптому придается все большее прогностическое значение: чем выше температура тела, тем более затяжным является психотическое состояние.

Неврологические побочные эффекты выражаются вегетативными и вазомоторными реакциями — покраснением лица, расширением зрачков и замедленностью их реакции на свет, повышением сухожильных рефлексов. При интоксикациях дитраном отмечаются сначала более выраженные вегетативные расстройства: помимо описанных, нарушение ритма дыхания, покраснение кожи, а затем выявляются симптомы поражения пирамидной системы — стопные патологические рефлексы, неравномерность и повышение сухожильных рефлексов. Эти феномены наблюдаются в течение нескольких часов.

Описывать *психотические побочные эффекты* психотомиметиков можно условно, так как основное их клиническое действие именно психотическое. Следует иметь в виду, что малые дозы гликолатов ведут к развитию оглушенности, при большей дозе оглушенность углубляется и сменяется делириозным состоянием с беспокойством, страхом, напряженностью, а затем и коматозным состоянием. Е. Ф. Бажин (1984), исследовавший закономерности возникновения делириозных состояний в зависимости от дозировки амизила (препарат вводился с лечебной целью), пришел к выводу, что у здоровых людей делирий возникает при дозах 11...22 мг, у больных шизофренией — 40...90 мг (у больных, недавно заболевших, дозы были 40...50 мг, в то время как у больных с дефектом — 80...90 мг). В процессе выхода из психотического состояния возникает период экспансивно-эйфорического настроения.

Особый интерес представляют клинические наблюдения, когда развитие психопатологических явлений после приема холинолитиков не сопровождается выраженным нарушением сознания. При этом с помощью психологических методик регистрировались замедление мышления, ослабление внимания, ухудшение сообразительности, появление рассеянности, легкая двигательная расторможенность, снижение способности к интеллектуальному напряжению. Обычны при этом жалобы на общую слабость, головокружение, затруднение чтения (за счет нарушения аккомодации), шум в голове, сухость во рту и глотке, тошнота, боли в животе, редко рвота.

Клиническая картина интоксикации гликолатами утяжеляется при одновременном приеме алкоголя и некоторых медикаментов (нейролептики, противотуберкулезные препараты). Наконец, при интоксикации холинолитиками клинические проявления одинаковы у здоровых лиц и у душевно больных, и клини-

ческие проявления действия гликолатов не «смешиваются» с существующими у больных психотическими явлениями.

Механизм действия гликолатов недостаточно ясен, однако ведущим звеном являются блокада М-холинорецепторов в структурах ЦНС и одновременное снижение уровня ацетилхолина.

Действие ДЛК характеризуется рядом фармакологических эффектов. Центральное действие: стимулирование центральных синаптических структур (выражается мидриазом, повышением температуры тела, тахикардией, гипергликемией) и стимулирование синапсов сетевидной формации среднего мозга (повышение чувствительности к сенсорным раздражителям, ЭЭГ-активация, стимулирование моносимпатических рефлексов); нейрогуморальное действие — антагонизм к эффектам серотонина; периферическое действие — влияние на гладкую мускулатуру, сокращение матки, небольшое сужение сосудов [Hoffman P., 1964].

Для возникающих после приема ДЛК психотических состояний характерны быстрый (через 30...40 мин) или медленный (через 1—1,5 ч) типы формирования психоза. Причины этого явления неясны. Однако всегда вначале появляются такие субъективные ощущения, как общая слабость, головные боли, головокружение, парестезии, ощущение жара или холода, «распирание» глаз, «давление на уши». Затем появляются вегетативные расстройства: расширение зрачков, тахикардия, слезотечение.

К соматическим побочным эффектам при действии ДЛК относятся выраженные изменения сердечного ритма, повышение температуры тела, урежение частоты дыхания, гиперсаливация, тошнота и рвота, гипергликемия, гипотония.

Неврологическое побочное действие проявляется мидриазом, слезотечением, повышением пиломоторного рефлекса, а на высоте интоксикации — симптомами недостаточности пирамидных и экстрапирамидных систем.

Психические эффекты развиваются в следующей последовательности: вначале появляются аффективные расстройства, затем — иллюзии и зрительные галлюцинации, нарушения «схемы тела» и, наконец, слуховые галлюцинации и нестойкие бредовые идеи. При выраженных интоксикациях (при дозах 0,001 мг/кг и выше) появляются состояния с шизофреноподобными нарушениями речи, которые обозначаются как «шизофреническая реакция».

Суммируя психические эффекты при действии ДЛК, P. Roubiček (1960) перечисляет следующие побочные явления: аутопсихическая деперсонализация, извращение восприятия «схемы

10 Зак. 1133

тела», галлюцинации (главным образом зрительные), микропсии, извращение восприятия окружающих предметов и пространства с преобладанием красно-фиолетовой и зеленой окрасок, нарушение «чувства времени» (время течет медленнее обычного), ускорение мышления до «скачки идей», плоские шутки и жаргонные выражения, двигательное возбуждение, изменение настроения (эйфория, депрессия), неадекватные поступки.

Таким образом, наиболее характерными симптомами нарушения психики при ДЛК-психозах можно считать нарушения восприятия, мышления, эмоциональной деятельности, двигательные расстройства. Нарушения сознания возникают только при больших дозах. Синдромологические обозначения перечисленных явлений в литературе таковы — «своеобразные» или «атипичные» делириозные, онейрические, шизофреноподобные, деперсонализационные синдромы. Поэтому J. Lenner (1962) предложил называть этот синдром «психотоксическим».

Характерно, что на ДЛК, в отличие от гликолатов, по-разному реагируют здоровые люди и душевнобольные: проявления психоза «переплетаются» с проявлениями интоксикации.

В зарубежной литературе подчеркивается, что любое применение психодизлептика должно проводиться осторожно, с учетом личностных особенностей: привыкание неустойчивых лиц к психодизлептикам, особенно к ДЛК, широко известно. В качестве побочных эффектов описаны также случаи затяжных (до нескольких недель) зрительных галлюцинозов при частом приеме ДЛК.

В качестве лечебных средств при интоксикации психодизлептиками должны быть использованы специфические средства, обычно применяемые при острых интоксикационных психозах.

Глава 8

ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ И РЕАБИЛИТАЦИОННАЯ КОРРЕКЦИЯ

Психофармакологическая терапия, как и все другие виды лечения, имеет своей конечной целью реабилитацию психически больных. В соответствии с концепцией М. М. Кабанова (1978, 1985) реабилитация предусматривает устранение и смягчение проявлений болезни, предотвращение формирования психического дефекта и инвалидизации больного («восстановительная терапия»), возможно полное приспособление больного к усло-

виям жизни и труда во внебольничных условиях («реадаптация») и, наконец, восстановление индивидуальной и общественной ценности больного («реабилитация в узком смысле»).

Естественно, каждая из этих задач решается не только применением психофармакологических средств, но и обширным комплексом воздействий макро- и микросреды. Вместе с тем психофармакологические средства на каждом перечисленном этапе реабилитации занимают особое место. Соответственно на каждом этапе требуется назначение различных медикаментозных препаратов. Так, на этапе восстановительной терапии вначале используются препараты с общим антипсихотическим действием — трифтазин, мажептил, аминазин и др., а затем — медикаменты с более отчетливыми элективными эффектами (например, нейролептики со слабым седативным, но выраженным активирующим влиянием). В целях реабилитации, в процессе поддерживающей терапии, назначаются более «мягкие», элективно действующие препараты. Для каждого больного избираются индивидуализированные режимы приема медикаментов — однократно, прерывисто, циклично, с интервалами; по соответствующим показаниям применяются средства пролонгированного действия. Реабилитация в узком смысле слова обеспечивается как слабыми нейролептиками и транквилизаторами, так и нелекарственными методами социального воздействия (последние в различной степени представлены на любом этапе реабилитации).

Общим правилом является щадящий подход при выборе биологической терапии и способов ее проведения, достижение стойкого лечебного эффекта в минимальные сроки. Индивидуализация биологического лечения психофармакологическими препаратами предусматривает выбор препаратов, наиболее адекватных для данного психотического синдрома (синдромов); в процессе терапии могут осуществляться смены дозировок, назначение комбинации различных медикаментозных средств или назначение другого, более эффективного фармакологического средства.

В литературе особое внимание обращено на терапию начальной стадии психоза, когда чувствительность к нейролептикам особенно велика и очень легко возникают побочные эффекты. При этом, естественно, может развиться психологическая личностная реакция на действие препарата, приводящая иногда к негативному субъективному отношению к терапии вообще. Интенсивная психофармакологическая терапия весьма часто устраняет психотические явления в течение нескольких часов либо нескольких дней. Это имеет особое значение при лечении острых дебютов психозов. При подостро развивающихся психических

расстройствах основным способом психофармакотерапии является не интенсивность лечения, а применение оптимальных доз элективных психофармакологических средств. Следует учитывать, что недостаточно активное лечение или неправильный выбор средств могут вести к терапевтической резистентности [Недува А. А., Авруцкий Г. Я., 1978; Вовин Р. Я., 1982].

Профилактика побочных эффектов и осложнений предполагает прежде всего учет факторов риска — предсказуемых побочных эффектов. Учет таких факторов обеспечивает правильный подбор медикамента, тактику проведения терапии. При этом необходим постоянный врачебный контроль за состоянием внутренних органов, неврологического и психического состояния.

Среди внелекарственных факторов риска особое значение имеют возраст больного, его пол, эндокринопатии и наличие резидуально-органической недостаточности мозга. Общим правилом в отношении лиц в возрасте старше 50 лет является назначение малых доз (в среднем половина среднетерапевтической дозы), так как все виды побочных нежелательных эффектов и осложнений наблюдаются особенно часто в пожилом возрасте. Установлено, что побочные явления и осложнения достоверно чаще возникают у женщин. Этот факт находит общее объяснение в особенностях гормональной деятельности женского организма; более подробные причины остаются неясными.

В литературе последних лет все большее значение придается такому фактору риска, как резидуально-органическая недостаточность мозга, в основном травматического и сосудистого генеза. Все виды побочных действий и осложнений нередко имеют своей основой снижение адаптивных возможностей, обусловленное органической недостаточностью. Это же в полной мере относится и к различным эндокринопатиям, часто обусловливающим побочные явления и осложнения.

К профилактическим мерам должно быть отнесено и известное правило приема психофармакологического средства после еды. Некоторые препараты (например, фенотиазин) целесообразно запивать молоком. Необходимо регулярное, в процессе всего курса терапии, измерение температуры тела, так как гипертермия часто является первым признаком побочного эффекта. У лиц пожилого возраста признаком надвигающегося побочного действия может быть изменение (чаще — усиление) ригидности мускулатуры.

В качестве условного фактора риска необходимо выделить ранее проводившееся антипсихотическое лечение. С начала применения психофармакологических препаратов выяснилось, что ранее проводившиеся курсы инсулинокоматозной, электросудорожной, атропинокоматозной терапии способствуют возникнове-

нию тяжелых побочных эффектов и осложнений. Этот факт не может быть объяснен каким-либо одним механизмом. Речь идет о перестройке всего организма, о реакции биохимической индивидуальности в целом.

Значительная роль в генезе побочных эффектов и осложнений принадлежит лекарственной аллергии. Нам неоднократно приходилось наблюдать тяжелые состояния, обусловленные аллергией, требовавшие применения комплексной интенсивной терапии.

Нашими сотрудниками на основании изучения тяжелых осложнений, обусловленных лекарственной аллергией, сделана успешная попытка выявления сенсибилизации к психофармакологическим средствам [Зиневская К. К. и др., 1984]. Для этого использовалась реакция везикулообразования (РВО) по методике В. С. Кислякова (1973, 1975) в модификации В. И. Печерского и соавт. (1981). При оценке РВО под влиянием аллергии рассчитываются два коэффициента — отношение общего числа везикул в опыте к общему числу их в контроле (КО) и отношение процента патологических форм в опыте к их проценту в контроле (КП). Выяснено, что КО и КП сходны в группе здоровых, больных, не получавших лечения, и больных, резистентных к терапии, и резко отличаются у групп больных с положительным результатом психофармакологического лечения и больных с осложнениями при проведении психофармакологической терапии.

У больных с положительным эффектом терапии КП увеличено в 1,5...2 раза по сравнению со здоровыми людьми. Этот феномен мы обозначили как «терапевтическую сенсибилизацию». У больных с побочными эффектами и осложнениями регистрируется резкое увеличение КП (в 4...6 раз) и увеличение КО (в 1,5 раза). Этот феномен обозначен «патологической сенсибилизацией». Исследования РВО проводились повторно — в периоды выраженных побочных эффектов, после их купирования, а также осуществлялись параллельные пробы с несколькими лекарственными препаратами.

Зависимость лекарственного осложнения от сенсибилизации к тому или иному лекарственному препарату подтверждалась специальной пробой («провокацией»), заключающейся в оценке РВО через 12 и 36 ч после приема минимальной лечебной дозы препарата, вызвавшего побочные действия (такие исследования проводились после полного их купирования). В период появления побочных действий у всех исследованных, получавших один из психотропных препаратов (аминазин, стеллазин, амитриптилин, галоперидол, триседил), выявлены закономерности РВО,

свидетельствующие об аллергизирующем действии перечисленных лекарств.

Таким образом, исследование РВО позволяет конкретизировать причину осложнения, которая обобщенно обозначается как токсико-аллергическая реакция на конкретный нейролептик, и более рационально проводить лечебные и профилактические мероприятия.

В целом исследование РВО способствует оптимизации лечения, выбору психофармакологического препарата, не вызывающего побочных эффектов и осложнений.

Лекарственные факторы риска побочных эффектов и осложнений изложены в соответствующих разделах. Обусловливаются эти факторы особенностями фармакологического действия психофармакологических средств.

Представляется целесообразным при назначении курса психофармакологического лечения регистрировать в истории болезни не только обоснование назначения терапии и указание конкретного средства (в зависимости от синдрома заболевания и динамики болезненного состояния), но и основные факторы риска — как внелекарственные, так и лекарственные. Это не только поможет проведению терапии, но и ориентирует на своевременное и правильное купирование побочных действий и осложнений.

Реабилитационная коррекция осложнений является продолжением профилактики осложнений и включает купирование побочных эффектов и осложнений психофармакологического лечения с целью продолжения курса терапии. В практической работе приходится наблюдать больных, перенесших осложнения психофармакологической терапии, которым показано дальнейшее продолжение намеченного лечения. В подобных случаях необходимо дополнительное назначение ряда препаратов (сердечно-сосудистых, противосудорожных, витаминотерапии, в отдельных случаях — антибиотиков) одновременно с психофармакологическими средствами. Естественно, наблюдение за больными при этом имеет ряд особенностей — в основном постоянный контроль за соматическим состоянием. Нам приходилось продолжать психофармакологическое лечение после серьезных осложнений с хорошим эффектом. Иногда наблюдение терапевта проводилось длительное время в процессе и после окончания психофармакологической терапии.

В целом профилактика побочных эффектов и осложнений и реабилитационная их коррекция являются необходимым условием и составной частью психофармакологической терапии психозов и других болезненных психических расстройств.

Глава 9

ОТРАВЛЕНИЯ ПСИХОТРОПНЫМИ СРЕДСТВАМИ И ЭКСТРЕННАЯ ПОМОЩЬ

Широчайшее применение психотропных средств в амбулаторной практике и доступность многих из них населению повлекли за собой резкое учащение отравлений нейролептиками, антидепрессантами и транквилизаторами. На протяжении последних 15 лет в США и ряде стран Западной Европы умышленные отравления психофармакологическими препаратами стали встречаться в 2...4 раза чаще, чем в предыдущие годы. Эти средства принимают с суицидной целью в значительно большем числе случаев, чем барбитураты, небарбитуровые снотворные и другие лекарства. В США $^1/_3$ общего числа суицидов совершается путем приема смертельных доз нейролептиков, получаемых по рецептам, выписываемым врачами.

Участились отравления, обусловленные сочетаниями различных психофармакологических лекарств, а также одновременным приемом последних с барбитуратами, алкоголем и другими токсическими веществами и медикаментами. По данным различных авторов, в 25...40% случаев отравления психотропными средствами регистрируются у психически больных. Иногда у лиц с психическими нарушениями отравления возникают вследствие случайной, непреднамеренной передозировки психофармакологических препаратов. Появились многочисленные сообщения о значительном учащении случайных отравлений психотропными средствами у детей — ярко окрашенные таблетки они ошибочно принимают за конфеты.

Нередко большие количества психотропных средств принимают психически здоровые люди, не желающие покончить с собой, а лишь демонстрирующие конфликтную ситуацию, преимущественно личного или семейного характера. Отравления психотропными средствами чаще наблюдаются у женщин.

Нейротропное действие психофармакологических препаратов характеризуется в первую очередь быстро развивающимися нарушениями сознания и расстройством жизненно важных функций (дыхание, кровообращение). Как правило, родные или близкие больного (пострадавшего) обращаются за скорой помощью по поводу «бессознательного состояния». В таких случаях на месте оказания первой помощи врач сталкивается с рядом трудностей. Из-за отсутствия контакта с самим больным анамнез собрать не удается. Диагностика и врачебная тактика основываются только на сведениях, сообщаемых родными или близкими, оценке ситуации на месте оказания первой помощи и

результатах обследования. Со слов присутствующих и по особенностям «токсикологической обстановки» в ряде случаев удается предположить, что имеет место отравление психотропными средствами — при наличии сведений о психическом заболевании и лечении соответствующими лекарствами, обнаружении флаконов или упаковок из-под них; писем или записок, свидетельствующих о суицидных намерениях. Но даже и в таких ситуациях далеко не всегда выясняется, какой препарат принят, его количество и время, прошедшее с момента отравления; следовательно, этап распределения токсического вещества в организме остается неизвестным.

Нередко врач застает больного в коматозном состоянии при отсутствии каких-либо четких сведений об обстоятельствах заболевания. Первоочередной задачей оказывается выяснение причин тяжелого поражения головного мозга.

Экстренная дифференциальная диагностика острых отравлений, в том числе психотропными средствами, основана на том, что при них резкое угнетение сознания и нарушения жизненно важных функций не сопровождаются, в отличие от инсульта, обширных травматических внутричерепных гематом и остро проявляющихся опухолей мозга, симптомами очагового поражения мозга в форме параличей, парезов и отчетливых изменений функций глазодвигательных нервов. Обширные субарахноидальные кровоизлияния и острые нейроинфекции (менингит, менингоэнцефалит) отличаются от отравлений отсутствием резких изменений гемодинамики и рано появляющимися симптомами раздражения мозговых оболочек (менингеальный синдром).

Наблюдаемые в каждом конкретном случае симптомы отравления психотропными средствами зависят от принятой дозы, продолжительности времени до оказания первой помощи, особенностей распределения токсического вещества в организме к этому моменту и индивидуальной чувствительности пострадавшего. В связи с этим могут быть охарактеризованы лишь основные клинические проявления, свойственные отравлениям различными психофармакологическими препаратами.

Нейролептики. Резкая слабость, тремор, тонические спазмы и дискинезии различных мышечных групп. Атаксия и сонливость предшествуют прогрессирующему угнетению сознания. Постепенно нарастают тахикардия, резкое снижение артериального давления, гипотермия. Зрачки расширены (в отличие от наблюдаемого при отравлениях барбитуратами сужения зрачков). Несколько позднее выявляется паралитическая непроходимость кишечника с резким вздутием живота. Может наблюдаться рвота. Во второй половине суток после приема токсических доз нейролептиков проявляются олигурия или анурия.

Транквилизаторы. Отравления характеризуются клиническими проявлениями, сходными с интоксикацией большими дозами нейролептиков, однако степень выраженности угнетения сознания, нарушений дыхания и гемодинамики обычно менее значительна.

ТАД. Первые симптомы отравления обычно появляются спустя 4...6 ч после приема токсических доз. Характерны нарушения сознания, выражающиеся в одних случаях оглушением, а в других — психомоторным возбуждением. Нередко возникает рвота. На фоне прогрессирующего угнетения сознания (кома) выявляются брадипноэ, резкое снижение артериального давления, а также олигурия (анурия), явления атонии кишечника. Характерными признаками отравления ТАД являются рано появляющиеся, выраженные тахикардия (до 160 в 1 мин), пароксизмальное трепетание предсердий, резкие нарушения сердечной проводимости — атриовентрикулярная и внутрижелудочковая блокада. Периодически могут возникать судорожные припадки, генерализованные гиперкинезы с изменчивым мышечным тонусом. Зрачки расширены, реакция на свет угнетена. Иногда выявляются спонтанный нистагм, двусторонние стопные патологические знаки.

Антидепрессанты — ингибиторы МАО. Симптомы отравления возникают через 10...12 ч после приема токсических доз. Постепенно выявляются гипертермия, тахикардия, учащенное дыхание. Уменьшается диурез. Наблюдается неуклонно углубляющееся угнетение сознания. Зрачки расширены, их реакция на свет угнетена. Нередки фибриллярные сокращения в различных группах мышц и судорожные припадки. Вследствие олигурии (анурии) характерно появление отеков.

При отравлениях трансамином артериальное давление резко повышается, а при приеме токсических доз других ИМАО — снижается.

Наиболее тяжелые клинические проявления возникают при сочетаниях ИМАО с несовместимыми лекарствами и пищевыми продуктами. К таким лекарствам относятся диуретики, наркотики, тиреоидин, метионин, эфедрин, а также адреналин и нафтизин, содержащиеся в каплях для лечения насморка. Категорически исключено назначение ТАД ранее чем через 2 нед после отмены ИМАО. Несовместимыми с ИМАО пищевыми продуктами, как сказано в гл. 2, являются сыр, пиво, виноградные вина, сливки, ветчина, сельдь, бананы.

При несоблюдении указанных ограничений острые интоксикации характеризуются быстро возникающими возбуждением, рвотой, болями в животе, повышением температуры до 40...42° С, резчайшим подъемом артериального давления, тахиаритмией,

брадипноэ. Рано наступает олигурия (анурия). Характерно угнетение сознания, достигающее за короткое время степени комы. Иногда ей может предшествовать кратковременный делирий. Нередки судорожные припадки; могут появляться двусторонние стопные патологические знаки. Зрачки расширены, не реагируют на свет. Нередки летальные исходы.

Карбонат лития. В отличие от перечисленных психофармакологических препаратов клинические проявления отравления возникают не вследствие однократного приема больших доз карбоната лития, а в процессе длительного приема лекарства. Причинами острой интоксикации обычно являются резко наступающее угнетение экскреции лития почками или бесконтрольный прием препарата (без контроля за его содержанием в крови).

Тяжелые формы отравления характеризуются вначале мышечной слабостью, заторможенностью, вялостью, атаксией, сухостью во рту. Постепенное угнетение сознания достигает степени сопора, а иногда глубокой комы, на фоне которых наблюдаются миоклонии, экстрапирамидные дискинезии, а в ряде случаев — судорожные припадки. Вследствие повторной, обильной рвоты возникает резкая дегидратация. Наблюдается олигурия (анурия). На ЭКГ выявляются отсутствие зубца *P*, уплощение зубца *T*, свидетельствующие о резких изменениях электролитного баланса.

ЭКСТРЕННАЯ ПОМОЩЬ

Принципы лечения отравлений психофармакологическими препаратами сводятся к экстренному удалению еще не резорбированного токсического вещества, коррекции нарушений жизненно важных функций и удалению из организма уже резорбированного препарата [Лужников Е. А., 1982; Трещинский А. И., Заброда Г. С., 1982; Dreisbach R., 1978; Okonek S., 1981].

Определяющее значение для оказания эффективной помощи, а иногда и спасения жизни имеет незамедлительное последовательное проведение на догоспитальном этапе мер для выведения токсического вещества и купирования нарушений дыхания и гемодинамики с использованием современных методов интенсивной терапии.

Для выведения токсического вещества проводится зондовое промывание желудка. При резком угнетении сознания (сопор, кома) во избежание аспирации жидкости и рвотных масс предварительно проводится интубация трахеи. Через зонд в желудок вводится вода температуры 38° C, порциями по 300...400 мл до тех пор, пока промывная жидкость не становится прозрач-

ной. После промывания в желудок вводится 50...80 мг активированного угля в 100...150 мл воды в виде взвеси.

Промывание желудка должно проводиться независимо от срока с момента приема токсического вещества, так как последнее обычно повторно поступает из кишечника в желудок из-за обратной перистальтики, в особенности это бывает при парезе кишечника.

Если на догоспитальном этапе больной с резко угнетенным сознанием не может быть интубирован — промывание желудка проводится в стационаре.

Меры по экстренной коррекции нарушений дыхания предпринимаются на догоспитальном этапе по следующим показаниям: признаки нарушения проходимости дыхательных путей (одышка инспираторного типа с относительным увеличением частоты вдохов; выраженное сокращение, «втягивание» межреберных мышц; резкий цианоз, двигательное возбуждение, тахикардия); тахипноэ — свыше 35...40 в минуту; брадипноэ — 10...12 и меньше в минуту; выраженные формы нарушений ритма дыхания — типа Чейна—Стокса или Биота, неврогенная гипервентиляция, апнейстическое дыхание (судорожные сокращения дыхательных мышц в конце вдоха на фоне нерегулярного дыхания), дыхание «групповыми» короткими вдохами [Попова Л. М., 1983].

Указанные нарушения дыхания возникают, как правило, при резком угнетении сознания (сопор, кома).

Экстренная коррекция нарушений дыхания состоит в следующем:

1. Восстановление проходимости дыхательных путей — ликвидация западения языка путем выведения вперед нижней челюсти; санация верхних дыхательных путей и трахеобронхиального дерева (с использованием переносных аспираторов); введение воздуховодов.

2. Интубация трахеи — показана, если спустя 5...7 мин после завершения указанных выше манипуляций не наступает нормализации дыхания. Интубация проводится под контролем ларингоскопа, что позволяет избежать введения трубки в пищевод. Чтобы убедиться в правильном положении трубки в трахее (а не в бронхе!), после интубации проводится аускультация легких. По характеру дыхательных шумов одновременно устанавливаются показания к аспирации трахеобронхиального секрета через введенный в трубку стерильный катетер.

3. Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) на месте оказания первой помощи проводится в случаях, когда интубация и последующая аспирация содержимого трахеобронхиального дерева не ликвидируют дыхательной недостаточности. Для ИВЛ

на догоспитальном этапе используются портативные аппараты (АДР-2 — «Мешок Амбу», РПА-2, «Пневмат-2» и др.).

Меры по экстренной коррекции нарушений кровообращения предпринимаются при острой сосудистой недостаточности, острой тотальной сердечной недостаточности и острой левожелудочковой недостаточности (отек легких) [Рябов Г. А., 1982; Gebiet W., 1980].

Острая сосудистая недостаточность — резкое снижение систолического давления (100 мм рт. ст. и ниже) при одновременной тахикардии; уменьшение пульсового давления; бледность кожных покровов; похолодание конечностей; двигательное беспокойство на фоне угнетенного сознания; жажда; олигурия (анурия). При острой сосудистой недостаточности, вызываемой токсическими дозами психотропных средств, развивается выраженная гиповолемия, в частности обусловливающая снижение фильтрационной функции почек.

Экстренная помощь: внутривенное введение плазмозаменителей (реополиглюкин, гемодез) и кортикостероидных гормонов.

В подобных случаях в отличие от других эндогенных отравлений противопоказаны аналептики (бемегрид, эфедрин, кордиамин), а также адреномиметики (адреналин, норадреналин, мезатон).

Аналептики в условиях выраженного угнетения функций неврональных структур мозга могут способствовать еще более резким нарушениям дыхания, а также возникновению судорожных припадков. Адренолитики нередко вызывают или усиливают аритмию, брадикардию. Вазопрессорное действие адреномиметиков усугубляет явления почечной недостаточности; уменьшение фильтрационной способности нефронов препятствует выведению из организма токсических веществ.

Единственным биогенным амином, лишенным перечисленных противопоказаний, является дофамин (допмин). Под его влиянием повышаются артериальное давление и сердечный выброс, снижается сопротивляемость артериол почек и соответственно повышается клубочковая фильтрация.

Конкретные меры экстренной помощи в зависимости от стадии (степени выраженности) острой сосудистой недостаточности охарактеризованы в табл. 4.

Все указанные в табл. 4 мероприятия проводятся под контролем артериального давления и наблюдением за частотой пульса.

Применение только изотонического раствора натрия хлорида, а также глюкозы для купирования гиповолемии противопоказа-

Таблица 4

Экстренная помощь при острой сосудистой недостаточности
(по Г. А. Рябову, 1982; W. Gobiet, 1980)

Стадия	Клинические проявления	Терапевтические мероприятия
I	Бледность кожных покровов; пульс 100 ... 120 уд/мин; систолическое давление выше 100 мм рт. ст.; пульсовое давление не изменено; оглушение	Преднизолон внутривенно до 1 мг/кг массы тела
II	Резкий цианоз кожных покровов и губ. Пульс 120 ... 150 уд/мин; систолическое давление ниже 80 мм рт. ст.; пульсовое давление уменьшено. Выраженное оглушение; двигательное беспокойство; жажда; олигурия	Дофамин (допмин) внутривенно капельно — 200 мг препарата разводят в 400 мл изотонического раствора натрия хлорида. Начальная скорость введения 2 ... 10 кап/мин; при необходимости скорость увеличивают до 20 ... 40 кап/мин. Преднизолон внутривенно по 2 ... 3 мг/кг массы тела. Плазмозаменители внутривенно капельно: гемодез — 300 ... 400 мл со скоростью 40—60 кап/мин; реополиглюкин — 400 ... 600 мл со скоростью 60 ... 80 кап/мин
III	Цианотично-серая окраска кожных покровов; липкий холодный пот. Артериальное давление не определяется. Резкая тахикардия или выраженная брадикардия. Сопор или кома. Дыхательная недостаточность	Дофамин (допмин) внутривенно капельно — как указано выше. Преднизолон внутривенно по 5 ... 7 мг/кг массы тела. Плазмозаменитель — как указано выше

но, так как они способствуют развитию (усугублению) отека мозга.

Острая левожелудочковая недостаточность (при резкой выраженности — отек легких) проявляется быстро нарастающим цианозом, тахикардией, одышкой, кашлем с выделением пенистой мокроты, иногда с примесью крови. При аускультации обнаруживаются влажные хрипы на фоне жесткого и ослабленного дыхания; артериальное давление может быть низким, нормальным или повышенным. Чаще всего отек легких возникает при отравлениях меллерилом.

Неотложная помощь включает следующую последовательность мероприятий:

1. Больному придают полусидячее положение; через маску ингалируют кислород. При выделении пенистой мокроты в пото-

ке кислорода ингалируют 30...70% спирт или пеногаситель — антифомсилан (10% спиртовой раствор).

2. Внутривенно вводят 2...3 мл таламонала (1 мл таламонала содержит 2,5 мг дроперидола и 0,05 мг фентанила) или эквивалентные дозы дроперидола или фентанила. Быстро купируя отек легких, эти препараты могут, вместе с тем, быстро снижать артериальное давление — они более показаны при высоком давлении.

3. Каждые 6...8 ч назначается по 0,2...0,25 мл 0,05% раствора строфантина. Внутривенно медленно (!) вводят 5...10 мл 2,4% раствора эуфиллина с 10...20 мм 40% раствора глюкозы.

4. При развитии острой левожелудочковой недостаточности на фоне артериальной гипертензии рекомендуется осторожное, под контролем артериального давления через каждую минуту (!) внутривенное введение ганглиоблокаторов. Вначале вводится тест-доза пентамина (10...15 мг), т. е. 0,2...0,25 мл 5% раствора. Если в течение 1,5...2 мин давление не снижается, вводится еще 15...35 мг препарата. Арфонад назначается внутривенно капельно — 0,05...0,1% раствор в дозе от 50 до 300 мг в 5% растворе глюкозы или изотоническом растворе натрия хлорида. В зависимости от степени и темпа снижения давления регулируются доза и скорость введения ганглиоблокаторов. Должно быть снижено до соответствующей возрастной нормы.

5. При развитии острой левожелудочковой недостаточности на фоне артериальной гипотензии внутривенно вводится 120... 150 мг преднизолона в изотоническом растворе натрия хлорида или гидрокортизон из расчета 10...20 мг/кг массы тела в том же растворе.

6. С целью форсированного диуреза внутривенно вводится лазикс (фуросемид) по 40...80 мг или урегит (этакриновая кислота) — 50...150 мг.

Транспортировка в стационар из дома допустима только после купирования отека легких.

При возникновении повторных судорожных припадков внутривенно медленно (не менее чем за 2 мин) вводится 20...30 мг седуксена в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида.

Основной тактический прием при отравлениях психотропными средствами — экстренная транспортировка пострадавшего в ближайший стационар после завершения охарактеризованных выше неотложных мероприятий. При тяжелых формах отравления, проявляющихся угнетением сознания и нарушениями жизненно важных функций, помощь должна оказываться в реанимационных (токсикологических) отделениях.

В лечебное учреждение, куда стационируется пострадавший, для установления причины отравления (путем химического ана-

лиза) должны быть доставлены обнаруженные на месте оказания первой помощи токсические вещества (таблетки, жидкости и посуда из-под них и др.), а также 150...200 мл промывных вод желудка.

В стационарах основными направлениями терапии являются: продолжение мер по коррекции жизненно важных функций; стабилизация водного, электролитного баланса и КОС; различные приемы для выведения токсического вещества из организма.

Применение отдельных методов детоксикации («водная нагрузка», перитонеальный диализ, гемодиализ, форсированный диурез) определяется рядом клинико-биохимических показателей, специфическим действием принятого токсического вещества и степенью эффективности проводимых реанимационных мероприятий. Специализированная терапия отравлений психотропными средствами — особый раздел клинической токсикологии, рассмотрение которого не входит в задачу настоящей работы.

Необходимо подчеркнуть, что последствия отравлений психотропными средствами в большей мере обратимы, чем тяжелые поражения другими токсическими веществами. Комплекс мероприятий, направленных на стабилизацию гомеостаза и детоксикацию, позволяет достичь благоприятных результатов даже при коме, длящейся 2...3 сут. Существенную помощь в определении динамики состояния оказывают результаты повторного ЭЭГ-контроля.

Профилактической мерой, могущей предупредить умышленные отравления психотропными средствами, является ограничение однократно выписываемых больному дозировок препаратов. По данным Чикагского центра лечения отравлений, при этом должны учитываться соотношения безопасных и «массивных», т. е. угрожающих отравлением, доз отдельных психофармакологических препаратов [Brophy J., 1977]. Так, мепробамат, оксазепам и антидепрессанты рекомендуется выписывать таким образом, чтобы больной по одному рецепту получал не более 10-дневного запаса, а меллерил, этаперазин, аминазин, трифтазин, флуфеназин, элениум и седуксен — не более 20-дневного запаса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Побочные эффекты и осложнения могут возникать на различных этапах лечения психофармакологическими препаратами. Однако современные возможности лекарственной терапии позволяют, как правило, купировать побочные действия и ослож-

нения, обеспечив тем самым продолжение необходимого лечения.

На этом пути нередко возникают определенные трудности, так как только у 80% больных, получающих психофармакологические средства, возникновение побочных явлений и осложнений поддается прогнозированию. В остальных случаях нежелательные проявления психофармакологической терапии непредсказуемы, ибо, как подчеркивает Р. Петров, «к сожалению, химия начала, развертывания и затихания болезни еще недостаточно известна, чтобы врач мог абсолютно точно следить и корригировать ее путем подачи определенного вещества в нужное место в необходимый момент времени. А ведь каждый человек еще индивидуален в биохимическом отношении...».

К сожалению, многочисленные попытки сопоставить биохимические исследования плазмы крови на содержание психотропных средств с клиникой побочных действий и особенностями лечения пока не привели к отчетливым практическим результатам. Правда, клинически установленный факт генетической обусловленности индивидуальных различий в чувствительности к лекарственным средствам получил достоверное подтверждение в лабораторных условиях. Последнее способствовало возникновению нового научного направления, целью которого является прогнозирование характера ответа на лекарственное средство в зависимости от выраженности наследственных признаков. Однако подобные исследования пока применяются ограниченно.

Уменьшению частоты и выраженности нежелательных эффектов психофармакологических препаратов, несомненно, будет способствовать синтез новых средств, лишенных побочного действия, а также внедрение в практику более эффективных препаратов-корректоров.

Все более широкое распространение психофармакологических средств невозможно ни замедлить, ни приостановить. Поэтому постоянное совершенствование методик психофармакологической терапии, правильная оценка побочных эффектов и осложнений — один из путей индивидуализации и повышения эффективности лечения.

Отказ от назначения психотропных средств или ограничение их применения из-за возникновения побочных явлений неправомерны. Наоборот, знакомство широкого круга врачей с нежелательными воздействиями психофармакологических препаратов и владение методами их предупреждения и купирования — основные меры, обеспечивающие возможность дифференцированного, максимально эффективного применения психотропных лекарств при соответствующих показаниях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Авруцкий Г. Я. Неотложная помощь в психиатрии. — М.: Медицина, 1979. — 187 с.

Авруцкий Г. Я., Гурович И. Я., Громова В. В. Фармакотерапия психических заболеваний. — М.: Медицина, 1974. — 471 с.

Авруцкий Г. Я., Недува А. А. Лечение психически больных. — М.: Медицина, 1981. — 496 с.

Бажин Е. Ф. Атропиновые комы. — Л.: Медицина, 1984. — 127 с.

Бобков Ю. Г., Виноградов В. М., Катков В. Ф. и др. Фармакологическая коррекция утомления. — М.: Медицина, 1984. — 206 с.

Бехтерева Н. П., Гоголицын Ю. Л., Кропотов Ю. Д., Медведев С. В. Нейрофизиологические механизмы мышления. — Л.: Наука, 1985. — 270 с.

Бехтерева Н. П. Теоретические аспекты лечения хронических болезней нервной системы. — В кн.: Теоретические основы патологических состояний. Л., 1980, с. 5—12.

Брехман И. И. Человек и биологически активные вещества. Изд. 2-е. — М.: Наука, 1980. — 200 с.

Бурназян Г. А. Психофармакотерапия. — Ереван: Айастан, 1985. — 342 с.

Вацек Я. Экстрапирамидные двигательные расстройства, возникающие при лечении психозов лекарственными средствами. — Журн. невропатол. и психиатр., 1976, вып. 3, с. 453—457.

Вейн А. М., Голубев В. Л., Берзинш Ю. Э. Паркинсонизм. — Рига: Зинатне, 1981. — 328 с.

Виленский Б. С. Неотложные состояния в невропатологии: Руководство для врачей. — Л.: Медицина, 1986. — 304 с.

Вовин Р. Я. О клинических эффектах нейролептиков. — Журн. невропатол. и психиатр., 1984, вып. 3, с. 413—418.

Вовин Р. Я., Кирюнчева О. С. Терапевтический патоморфоз аффективных психозов в процессе длительного лечения солями лития. — Журн. невропатол. и психиатр., 1977, вып. 8, с. 1221—1225.

Вовин Р. Я., Гуревич З. П., Скорик А. И. и др. Об интенсивной терапии эндогенных психозов. — Журн. невропатол. и психиатр., 1980, вып. 6, с. 909—914.

Вовин Р. Я., Хвиливицкий Т. Я. Некоторые способы преодоления терапевтической резистентности в психиатрической клинике: Метод. рекомендации. — Л.: Б. и., 1978. — 20 с.

Зайцев В. П., Кольцова Т. И. Применение трициклических антидепрессантов при ишемической болезни сердца. — Клин. мед., 1980, № 6, с. 40.

Зикевская К. К., Касаткина Г. В., Печерский В. И. Диагностика осложнений психофармакотерапии, обусловленных лекарственной аллергией, методом везикулообразования. — Журн. невропатол. и психиатр., 1984, вып. 5, с. 739—743.

Кабанов М. М. Реабилитация психически больных. Изд. 2-е. — Л.: Медицина, 1985. — 216 с.

Климов П. К. Физиологическое значение пептидов мозга для деятельности пищеварительной системы. — Л.: Наука, 1986, 256 с.
Клинические и организационные основы реабилитации психически больных. — М.: Медицина, 1980. — 395 с.
Крыжановский Г. Н., Алиев М. Н. Экспериментальный паркинсонический синдром. — В кн.: Патогенез, клиника и лечение паркинсонизма. М., 1978, с. 26—29.
Лекарственные препараты, применяемые в психиатрии / Под ред. Г. Я. Авруцкого. — М.: Медицина, 1980. — 208 с.
Лужников Е. А. Клиническая токсикология. — М.: Медицина, 1982. — 368 с.
Машковский М. Д. Фармакология антидепрессантов. — М.: Медицина, 1983.— 200 с.
Машковский М. Д. Лекарственные средства. Т. I. Изд. 10-е. — М.: Медицина, 1986.
Неотложная помощь при острых отравлениях / Под ред. С. Н. Голикова. — М.: Медицина, 1977. — 312 с.
Нисс А. И., Трубкович М. Я. О некоторых редко встречающихся побочных эффектах и осложнениях психофармакотерапии. — Журн. невропатол. и психиатр., 1985, вып. 5, с. 755—760.
Новые данные по фармакологии и клиническому применению солей лития: Сб. трудов НИИ фармакологии АМН СССР / Под ред. Б. И. Любимова. — М.: Медицина, 1984. — 149 с.
Нуллер Ю. Л. Депрессия и деперсонализация. — Л.: Медицина, 1981. 208 с.
Обухов Г. Я. Пирацетам в гериатрии (Матералы симпозиума 16.07.1981 в г. Гамбурге). — Журнал невропатологии и психиатрии, 1984, вып. 11, с. 1737.
Побочные действия лекарственных средств / Под ред. М. Яконса. — М.: Медицина, 1983. — 400 с.
Попова Л. М. Нейрореаниматология. — М.: Медицина, 1983. — 300 с.
Темков И., Киров К. Клиническая психофармакология. — М.: Медицина, 1971. — 356 с.
Райский В. А. Психотропные средства в клинике внутренних болезней. — М.: Медицина, 1988. — 256.
Романов Ю. Д. Острые интоксикации (отравления) психофармакологическими средствами. — В кн.: Психотропные средства в медицинской практике. М., 1971, с. 220—234.
Рябов Г. А. Острая сердечно-сосудистая недостаточность. — В кн.: Справочник по анестезиологии и реаниматологии. М., 1982, с. 272—274.
Руководство по психиатрии. Т. 1, 2 / Под ред. А. В. Снежневского. — М.: Медицина, 1983.
Смулевич А. Б. Терапия психических болезней. — В кн.: Руководство по психиатрии, т. 1. М., 1983, с. 247—248.
Спивак Л. И., Виноградов В. М. и др. Некоторые обоснования рационального применения психотропных средств в психиатрической практике. — В кн.: Советско-венгерский симпозиум по психофармакологии. — Л., 1981, с. 40
Трещинский А. И., Заброда Г. С. Острые отравления. — В кн.: Справочник по анестезиологии и реаниматологии. М., 1982, с. 310—312.
Флейс Э. П. Нарушения двигательных функций при лечении нейролептическими средствами: Автореф. дис. докт. — М., 1970. — 38 с.
Хвиливицкий Т. Я., Каплан Л. Р. Клинико-социальная динамика диспансеризированных больных шизофренией, наблюдавшихся в течение 20 лет. — В кн.: Реабилитация больных нервно-психическими заболеваниями и алкоголизмом. Л., 1985, с. 319—320.
Шпиленя Л. С. Опыт применения атропина. — Журн. невропатол. и психиатр., 1981, вып. 4, с. 581—585.

Aubajaman J. Basic Neuropharmacology. — In: American Handbook of Psychiatry, vol. VI. N. Y., 1975, p. 411—426.
Anssean M., Reynolds Ch., Kupfer D. et al. Central Dopaminergic and Noradrenergic Receptor Blockade in a Patient with Neuroleptic Malignant Syndrome. — J. Clin. Psychiat., 1986, vol. 47, N 6, p. 320—321.
Bartels M., Riffel B., Stöhr M. Tardive Dystonie: Eine seltene Nebenwirkung nach Neuroleptika-Langzeitbehandlung. — Nervenarzt, 1982, Bd. 53, N 11, S. 674—676.
Bartels M., Themelis J. Computerized tomography in tardive dyskinesia. — Arch. Psychiat. Nervenkr., 1983, Bd. 233, N 5. S. 371—379.
Basic Mechanisms in the action of Lithium / Ed. H. M. Emrich. — Amsterdam; Oxford, 1982, vol. 5. — 265 p.
Busse E. Therapy of Mental Illness in Late Life. — In: American Handbook of Psychiatry, vol. VII. N. Y., 1981, p. 505—536.
Calne D. Bromcriptine and the higrostriatal system: parkinsonism. — Triangle, 1978, vol. 17, N 1, p. 49—53.
Cardiovascular Side Effects of Psychotherapeutic Drugs. — Med. Progr., 1982, vol. 9, N 3, p. 19—21.
Cekiera C. Toksykomania. — Warszawa, 1985. — 299 p.
Copr R. V.. Gregg E. M. Neuroleptic malignant syndrome. — Brit. med. J., 1983, vol. 286, N 6382, p. 1938—1938.
Cseznansky J. G., Grabowski K., Cervantes J. et al. Fluphenazine decanoate and tardive dyskinesia : A possible association. — Amer. J. Psychiat., 1981, vol. 138, N 10, p. 1362—1365.
Dallman J. H. Neuroleptic malignant syndrome : A review. — Milit. Med., 1984, vol. 149, N 8, p. 471—473.
Davis J., Cole J. Antipsichotic Drugs. — In: American Handbook of Psychiatry, vol. V. N. Y., 1975, p. 441—475.
Delay J., Deniker J. Methodes chimiotherapeutiques en psychiatrie. — Paris, 1961. — 496 p.
Dilsaver S. C., Feinberg M., Jreden J. E. Antidepressant withdrawal symptoms treated with anticholinergic agents. Am. J. Psychiat., 1983, vol. 140, N 2, p. 249—251.
Dreisbach R. Handbook of Poisoning. 9th ed. — N. Y., 1978. — 576 p.
Fontaine R., Chouinard J., Amable L. Rebound anxiety in anxions patients after abrupt withdrawal of benzodiazepine treatment. — Amer. J. Psychiat., 1984, vol. 141, N 7, p. 848—852.
Fuxe K. The position of dopamine among the biogenic amines with neurotransmitter function. — Triangle, 1978, vol. 17, N 1, p. 1—11.
Gaertner H. J.. Hörner W., Bartels M. Katatoniforme Symptome als Nebenwirkung neuroleptischer Behandlung. — Nevenarzt, 1983, Bd. 54, N 5, S. 205—254.
Gardos J., Cole J. The prognosis of tardive dyskinesia. — J. Clin. Psychiat., 1983, vol. 44, N 5, p. 122—124.
Hackl J. M., Engl J., Hofstädter F. et al. Fragliche maligne Hyperthermiekrise bei Medikamentenintoxikation. — Wien. klin. Wschr., 1981, Bd. 93, N 15, S. 475—479.
Hassman A. H. The Newer Antidepressant Drugs and their cardiovascular Effects. — Psychopharmacol. Bull, 1984, vol 20. N 2, p. 272—279.
Hausner R. S. Neuroleptic-induced parkinsonism and Parkinson's disease: Differential diagnosis and treatment. — J. clin. Psychiat., 1983, vol. 44, N 1, p. 13—16.
Prange A. Antidepressants. — In: American Handbook of Psychiatry, vol. V. N. Y., 1975, p. 476—489.
Renford E., Wardin B. Electrokrampf- und Dantrolen Bechandlung einer Akuten Febrilen Katatonie. — Nervenarzt, 1985, Bd. 56, N 3, S. 153—156.

Risch S. C., Jroom J. P., Janowski D. S. Interfaces of Psychopharmacology and Cardiology. Pt. I. — J. clin. Psychiat., 1981, vol. 42, N 1, p. 23—34.
Risch S. C., Jroom J. P., Janowsky D. S. Interfaces of Psychopharmacology and Cardiology. Pt. II. — J. Clin. Psychiat., 1981, vol. 42, N 2, p. 47—59.
Rondot P., Bathien N. Mouvements anormaux par les mèdicaments psychotropes. — Encèphale, 1979, t. 5, N 1, p. 41—48.
Schmidt L. G., Schüsseler G., Linden M., Müller-Oerlinghausen V. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Psychoparmaka in der nervenärztlichen Praxis. — Nervenarzt, 1985, Bd. 56. N 1, S. 1—24.
Solomon K. Tiothixene a bizarre nightmare: An associations? — J. clin. Psychiat., 1983, vol. 44, N 2, p. 77—80.
Ungvari G. Neuroleptic-related Sudden Death. (Proven or a mere hypotenesis?). — Pharmakopsychiatry (Stuttg.), 1980, Bd. 13, N 1, S. 29—33.
Vahrman I. Benzodiazepine withdrawal. — Lancet, 1983, vol. 2, N 8344, p. 240—290.
Verhoeven W., Van Praag H. Endorphins and opiate antagonists in psychiatric Research. — London. 1982.
Victor M., Adams R. Nonbarbiturate sedative — hypnotics; psychotherapeutic, stimulant and psychotogenic drugs. — In: Harrisons principles of Internal Medicine, vol. 1. N. Y., 1980, p. 985—990.

Spivak L. I., Raiski V. A., Vilenski B. S. Complications of psychopharmacotherapy. — Leningrad : Medicine, 1988. — P. 168.

The book described mechanisms of side effects and complications of a somatic, neurological and mental character. Main groups of psychopharmacological drugs — neuroleptics, normothymics, tranquilizers, stimulators etc. — are considered. The prophylactics of the complications and emergency medical treatment of the drugs intoxication are elucidated.

The book is meant for therapeutists, neurologists, psychiatrists.

ОГЛАВЛЕНИЕ

CONTENTS

ЛЕОНИД ИВАНОВИЧ СПИВАК
ВАЛЕНТИН АЛЕКСАНДРОВИЧ РАЙСКИЙ
БОРИС СЕРГЕЕВИЧ ВИЛЕНСКИЙ

ОСЛОЖНЕНИЯ ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Зав. редакцией *Р. С. Горяинова*
Редактор *Р. Я. Вовин*
Редактор издательства *Н. А. Габузов*
Обложка художника *А. И. Янчеленко*
Художественный редактор *Н. Д. Наумова*
Технический редактор *И. М. Жарикова*
Корректор *А. Ф. Лукичева*

ИБ № 3852. Монография

Сдано в набор 23.05.88. Подписано в печать 05.12.88. М-37245. Формат бумаги $60 \times 84^1/_{16}$. Бумага типографская № 2. Гарнитура литературная. Печать высокая. Усл. печ. л. 9,77. Усл. кр.-отт. 10.11. Уч.-изд. л 10,87. Тираж 10 000 экз. Заказ № 1133. Цена 90 коп.

Ленинград, ордена Трудового Красного Знамени издательство «Медицина», Ленинградское отделение.

191104, Ленинград, ул. Некрасова, д. 10.

ПО-3 Ленуприздата. 191104, Ленинград, Литейный пр., 55

90 коп.

МЕДИЦИНА
1988

ОСЛОЖНЕНИЯ психофармакологической терапии